



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

Alicia Sahuquillo Martínez

TESIS DOCTORAL

Directores:

Prof. José Antonio Rodríguez Montes

Dr. Pedro Juan Tárraga López

MADRID 2017

RESUMEN

RESUMEN

1. Introducción

Varias circunstancias motivan el creciente interés por la EHGNA: su elevada prevalencia de la enfermedad en el mundo occidental y su capacidad de progresión a formas histológicas más agresivas además de su asociación con enfermedades que incrementan el riesgo cardiovascular. Para ello hemos estudiado su relación con enfermedades tan prevalentes en nuestro medio como la diabetes mellitus, obesidad, y otros factores de riesgo cardiovascular como son las dislipemias o la hipertensión arterial. Todas ellas están englobadas en el síndrome metabólico, el cual ha sido definido desde hace muchos años por diferentes sociedades científicas internacionales y ha sido ampliamente estudiado. En nuestro trabajo nos hemos basado en los nuevos criterios diagnósticos del SM (2005): Actualización de la propuesta NCEP-ATP-III.

2. Objetivos

El objetivo principal es analizar la prevalencia de esteatosis hepática mediante ecografía abdominal en población con síndrome metabólico o varios factores de riesgo cardiovascular. Por otro lado, determinar las características epidemiológicas de dichos pacientes, incluyendo género, edad y/o varios factores de riesgo cardiovascular.

Una vez diagnosticada la esteatosis, basándonos en los criterios ecográficos, estratificar el grado de esteatosis en leve, moderado o grave y su correlación con los niveles séricos de glucemia, triglicéridos, hipercolesterolemia, aminotransferasas, IMC, etc.

3. Material y métodos

Se presenta un estudio observacional, descriptivo y analítico, de sección transversal. Durante 12 meses se seleccionaron 100 pacientes, con 2 o más factores de riesgo cardiovascular, con nula o baja ingesta de alcohol, que acudían a consulta de Atención Primaria, en el consultorio de Casas de Haro (Cuenca). Se recogieron datos antropométricos (edad, género, peso, talla, IMC, perímetro abdominal) y clínicos (cifras de presión arterial, toma de medicamentos, antecedentes personales y familiares). Si cumplían criterios de inclusión, se les realizaba una analítica completa y ecografía abdominal (firmando un consentimiento informado), para determinar la presencia/ausencia de esteatosis hepática.

Se calcula un tamaño muestral sobre un 24% de prevalencia de síndrome metabólico en la población general y un 30% de prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en éstos y se selecciona por muestreo aleatorio sistemático de uno cada dos pacientes.

4. Resultados

En nuestro estudio el 56 % de los sujetos son mujeres y el 44% hombres con una edad media de 61,84 años \pm 9,5 DE, siendo el grupo de edad más frecuente entre 51 y 74 años, (correspondiendo el 32% al grupo de edad comprendida entre 51 y 64 años).

El grupo de edad más frecuente de presentación de esteatosis es entre 50-70 años, cuya distribución mayoritariamente es de grado leve y moderado en el 28% del total en ambos casos, y en un 13% del grupo de edad de < 65 años es de grado grave.

La distribución de la esteatosis por géneros es similar, siendo de grado leve y moderado en ambos géneros, aunque las mujeres tienen mayor porcentaje de esteatosis grado 3 con respecto al hombre.

El factor de riesgo obesidad está presente en el 78 % de los pacientes, de los cuales el 82 % tienen esteatosis en sus distintos grados, siendo estadísticamente significativo ($p= 0,014$).

La distribución de esteatosis en pacientes con perímetro abdominal > 100 cm es estadísticamente significativa ($p= 0.017$) en relación a los pacientes con perímetro abdominal < 100 cm. El 65 % del total de pacientes con perímetro abdominal elevado presentan esteatosis en sus distintos grados.

La obesidad medida a través de IMC también es estadísticamente significativa ($p= 0,001$) en su relación con la esteatosis hepática. Destaca que a mayor grado de obesidad aumenta la severidad de la esteatosis.

La diabetes mellitus está presente en el 62 % de los sujetos. El 55% de los pacientes tienen glucemias ≤ 110 mg/dl.(media 115,3 mg/dl). Los pacientes con glucemias basales < 100 mg/dl (figura 41), presentan menor prevalencia de esteatosis hepática. En nuestro estudio 17 sujetos con glucemia basal < 100 mg/dl no tienen esteatosis, mientras que los diabéticos, 12 de ellos presentan esteatosis grave, siendo estadísticamente significativa ($p= 0,002$). Lo mismo sucede con valores de HbA1c < 6.5 (figura 42), los sujetos tienen menos esteatosis hepática que aquellos con HbA1c > 6.5 ($p= 0,004$).

La metformina es el antidiabético que más toma el 29% de los diabéticos, y las incretinas el 10% (Tabla X). Todos pacientes en tratamiento con metformina (figura 45) tienen esteatosis hepática, aunque cerca del 30 % de los sujetos tienen esteatosis hepática moderada, siendo grave en los no tratados con metformina ($p= 0,002$), por lo que habría que destacar el efecto protector de la metformina en los pacientes con esteatosis.

Respecto a la HTA, el 59 % de los pacientes son hipertensos y están tratados con fármacos en orden de frecuencia: IECAS/ARA 2, diuréticos y calcioantagonistas. El 78% de los pacientes tienen cifras de PAS \leq 140 mmHg y el 91 % PAD \leq 90 mmHg (media sistólica 135,68 \pm 14,87, media diastólica 78,29 \pm 10,92). Los sujetos hipertensos tienen más prevalencia de esteatosis hepática en sus diferentes grados. Por el contrario, 15 de los pacientes no hipertensos no tienen esteatosis, mientras que de los hipertensos sólo 8 no tendrán esteatosis hepática ($p=0,027$). No se ha observado relación estadísticamente significativa entre los fármacos antihipertensivos y la esteatosis hepática.

El 73 % de los pacientes del estudio tienen hipercolesterolemia pura. El 41% tiene colesterol total > 200 mg/dl, LDLc > 130 mg/dl el 33% y HDLc < 45 mg/dl el 27 %. En nuestro análisis no hemos encontrado resultados estadísticamente significativos entre colesterol total ($p=0,427$), las fracciones de HDLc ($p=0,102$) y LDLc ($p=0,554$), con la esteatosis hepática.

La hipertrigliceridemia está presente en el 24 % de los pacientes. El 33 % de los sujetos con cifras TG normales no tienen esteatosis, y solo el 5% con triglicéridos > 150 mg/dl no tienen esteatosis. El 95 % de los sujetos con hipertrigliceridemia tienen esteatosis hepática en sus distintos grados ($p=0,015$).

En relación a los resultados obtenidos de los parámetros del perfil hepático destaca que GOT está dentro de los parámetros normales en el 85 % de los pacientes, seguida por GPT normal en el 66% y GGT en el 58% del total.

Por último al calcular el riesgo cardiovascular de los pacientes según la tabla *score*, que calcula el riesgo de mortalidad cardiovascular en 10 años, los resultados obtenidos son que el 64% de ellos tienen riesgo bajo y un 31 % riesgo intermedio.

Agradecimientos

Este proyecto de investigación ha sido terminado gracias al apoyo incondicional y la ayuda desinteresada de varias personas a las cuales quiero agradecer profundamente:

- Al Dr. **Pedro Tárraga López**, por su gran colaboración y disponibilidad, y su apoyo constante en los momentos difíciles. Siempre me ha animado y me ha aportado gratos momentos de trabajo.
- Al Prof. **José Antonio Rodríguez Montes**, por aceptar codirigir mi tesis, lo cual me enorgullece y supone un gran reto para mí.
- Al Dr. **Juan Solera Albero**, que también me ha dado su apoyo y me ha ayudado cuando se lo he pedido en todo lo que he necesitado.
- A **Juana Pastor García**, enfermera y compañera de Casas de Haro, con su gran aportación, ayudando con la recogida de datos en varias ocasiones y me ha apoyado y aconsejado cuando más lo necesitaba.
- A **María Teresa Madrid Fernández**, auxiliar administrativo del ayuntamiento de Casas de Haro, por su predisposición desinteresada y por facilitarme todos los datos poblacionales e históricos de la localidad.
- A **Pepe Tello**, mi compañero actual de trabajo, por ser tan trabajador y animarme tanto en los momentos más complicados.
- A todos los **pacientes** seleccionados, que han participado y han hecho posible que este proyecto de investigación se lleve a cabo.
- A mi marido **Francisco Mazcuñán Contreras**, por ser mi gran apoyo, por estar siempre a mi lado dando ánimo y cariño en esta gran carrera de fondo.
- A mis hijos **Noelia y Álex**, porque a pesar de sólo tener 9 y 5 años respectivamente, han llevado con deportividad todas mis ausencias.
- A mis padres, **Alejandro y Tere**, por contar con ellos siempre que los he necesitado para cuidar de mis hijos cuando he tenido que avanzar con este proyecto.
- A mi suegro **Pedro**, que a pesar de su discapacidad auditiva y visual, también se ha prestado a ayudarme con el cuidado de mis hijos.

Dedicatoria

Este trabajo se lo dedico a las personas más importantes de mi vida que son el motor de mi constancia y esfuerzo diario:

- A mi esposo **Paco** porque gracias a él he podido terminar el proyecto por su constante entrega, colaboración, ánimo y cariño aportado día a día.
- A mis hijos, **Álex y Noelia**, son mi gran motivación, siempre presentes en mis pensamientos y mi fuente de inspiración.
- A mis padres **Alejandro y Tere**, y a mis dos hermanos **Rubén y Marcos**, por la educación recibida, los valores inculcados y por todos los momentos vividos junto a ellos.
- A mi suegro **Pedro**, porque siempre lo tengo dispuesto a todo y con una gran sonrisa.
- Y a todos mis **amigos** por su comprensión y atención permanentes, que a pesar de no vernos mucho, siempre están ahí cuando los necesito.

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular

AGL: ácidos grasos libres

ALT: aspartato aminotransferasa

AST: alanino aminotransferasa

ACoC-2: acetil CoA carboxilasa 2

ATP III: *Adult Treatment Panel III*

AACE: *American Asociation of Clinical Endocrinologists*

AASLD: *American Asociation Study liver Disease*

AUDC: ácido ursodesoxicólico

CPT-1: *carnitine palmitoyl transferase 1*

CETP: *cholesteryl ester transfer protein*

ChREBP: *carbohydrate response element binding protein*

cLDL: *low density lipoprotein*

cHDL: *hight density lipoprotein*

DM: diabetes mellitus tipo 2

EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica

EHNA: esteatohepatitis no alcohólica

ECV: enfermedad cardiovascular

EGIR: *European Group for the Study o Insuline Resistance*

ELF: *Europea Liver fibrosis*

ET: elastografía por pulso unidimensional

FA: fosfatasa alcalina

FR: factores de riesgo

FRCV: factores de riesgo cardiovascular

FS: *fibroscan*

GOT: transaminasa glutámico-oxalacética

GPT: transaminasa glutámico-pirúvica

GGT: gamma glutamil transpeptidasa

HOMA-IR: *Homeostasis Model Assesment of Insuline Resistance*

HGNA: hígado graso no alcohólico

HTA: hipertensión arterial

IBP: inhibidores de la bomba de protones

IAM: infarto agudo de miocardio

IDL: *Intermediate density lipoprotein*

IGF-1: factor de crecimiento 1- insulina like

IKK- β : *Inhibitor Kappa Beta Kinase*

IDF: *International Diabetes Federation*

IMC: índice de masa corporal

LHD: lóbulo hepático derecho

LHI: lóbulo hepático izquierdo

LC: lóbulo caudado

LOE: lesión ocupante de espacio

L-PK: *Liver type piruvate kinase*

MHO: *Metabollically Healthy Obese*

MONW: *Metabollically obese normal-weight*

MESYAS: *Metabolic Syndrome in Active Subjects*

NCEP: *National Cholesterol Education Program*

NF-k β : Factor nuclear kappa beta

NAFLD: *Nonalcoholic fatty liver disease*

NO: óxido nítrico

OMS: Organización Mundial de la Salud

PA: presión arterial

PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1.

PCR: proteína C reactiva

PIII-NP: péptido aminoterminal de procolágeno III

PPAR: receptores del peroxisoma proliferante activado

RD: riñón derecho

SAME: S-adenosil-L-metionina

SM: síndrome metabólico

SRI: sustrato del receptor de la insulina

SREBP-1c: *sterol regulatory element binding protein-1c*

RCV: riesgo cardiovascular

RI: resistencia insulina

RIC: rango intercuartílico

RLO: radicales libres de oxígeno

RMN: resonancia magnética nuclear

TG: triglicéridos

TAC: tomografía axial computerizada

TIMP1: inhibidor tisular de metaloproteinasa 1

TNF α : factor de necrosis tumoral

TGF- β 1: factor de crecimiento tumoral beta 1

VCI: vena cava inferior

VCAM-1: células del endotelio vascular

VPP: valor predictivo positivo

VLDL: *very low density lipoprotein*

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	2
1. Esteatosis hepática.....	2
1.1. Concepto.....	2
1.2. Antecedentes históricos	2
1.3. Epidemiología	3
1.4. Etiopatogenia.....	4
1.4.1. Factores etiológicos	4
1.5. Fisiopatogenia	5
1.5.1. Mecanismos patogénicos: teoría del doble impacto	5
1.5.1.1. Primer impacto: desde la resistencia a la insulina hasta la esteatosis	5
1.5.1.1.1. Resistencia a la insulina	5
1.5.1.1.2. Aumento de ácidos grasos en el interior de los hepatocitos	6
1.5.1.1.3. Receptores del peroxisoma proliferante activado (PPAR)	7
1.5.1.2. Segundo impacto: estrés oxidativo y peroxidación lipídica.....	8
1.5.1.3. Otros mecanismos implicados.....	9
1.6. Histología	11
1.6.1 Clasificación y estadio histopatológico	12
1.6.1.1. Grado 1, leve.....	12
1.6.1.2. Grado 2, moderada.....	12
1.6.1.3. Grado 3, grave (esteatohepatitis)	13
1.6.2. Aspecto microscópico	13
1.6.3. Aspecto macroscópico	14
2.1. Síndrome metabólico.....	16
2.1. Definición.....	16
2.2. Prevalencia	22
2.2.1. Prevalencia del síndrome metabólico en los estudios internacionales	22
2.2.2. Prevalencia del síndrome metabólico en los estudios nacionales	23
2.3. Fisiopatología	24
2.3.1. La resistencia a la insulina	24
2.3.2. Alteraciones del metabolismo lipídico	25
2.3.3. Resistencia a la insulina e hipertensión	25
2.3.4. Intolerancia a la glucosa.....	29
2.3.5. El papel de la inflamación	30
2.3.6. La aterosclerosis	30

2.4. Manifestaciones clínicas	31
2.4.2. <i>Dislipemias</i>	35
2.4.3. <i>Metabolismo de los glúcidos</i>	35
2.4.4. <i>Hipertensión arterial</i>	35
3. Pruebas diagnósticas de la esteatosis hepática	37
3.1. Valoración clínica y analítica	37
3.2. Ecografía hepática	38
3.2.1. <i>Técnica</i>	39
3.2.2. <i>Valoración ecográfica de hígado normal</i>	39
3.2.3. <i>Valoración ecográfica de la esteatosis hepática</i>	42
3.3. Tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética hepática.....	45
3.4. Valoración de la esteatosis mediante elastografía por pulso unidimensional (fibroscan®)	45
3.5. Métodos serológicos.....	46
3.5.1. <i>FibroMeter®</i>	47
3.5.2. <i>El NAFLD fibrosis score (NFS) ®</i>	47
3.5.3. <i>Panel europeo de fibrosis hepática: ELF (European Liver Fibrosis) test</i>	47
3.5.4. <i>FibroTest®</i>	47
3.5.5. <i>SteatoTest®</i>	47
3.5.6. <i>Fibroespect I y II®</i>	47
3.6. Metabolómica.....	48
3.7. Biopsia hepática	48
4. Tratamiento de la esteatosis y síndrome metabólico	50
4.1. Tratamiento del síndrome metabólico	51
4.1.1. <i>Reducción del riesgo cardiovascular</i>	51
4.1.2. <i>Tratamiento de la obesidad abdominal</i>	51
4.1.3. <i>Abordaje de la inactividad física</i>	52
4.2. Tratamiento de la esteatosis hepática	52
4.2.1. <i>Dieta y ejercicio</i>	52
4.2.2. <i>Fármacos</i>	54
4.2.2.1. <i>Tiazolidinedionas</i>	54
4.2.2.2. <i>Metformina</i>	54
4.2.2.3. <i>Inhibidores de dipeptidilpeptidasa</i>	55
4.2.2.4. <i>Ácido ursodesoxicólico, ácidos grasos omega 3</i>	55
4.2.2.5. <i>Vitamina E (α-tocoferol)</i>	55
4.2.2.6. <i>Miscelánea</i>	56
4.2.3. <i>Cirugía bariátrica</i>	57

II. OBJETIVOS.....	59
1. Objetivo principal.....	59
2. Objetivos secundarios.....	59
3. Justificación del estudio	59
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	61
1. Material y métodos	61
1.1. Marco demográfico	61
1.1.1. <i>Provincia de Cuenca</i>	61
1.1.1.1. Datos económicos	62
1.1.1.2. Comarcas	62
1.1.1.3. La Mancha de Cuenca	62
1.1.1.4. Casas de Haro.....	63
1.2. Organización	65
1.2.1. <i>Consultorio de Casas de Haro</i>	65
2. Pacientes	66
3. Determinaciones efectuadas	67
3.1. Variables demográficas y bioquímicas (anexo 1).....	67
3.2. Evaluación hepática por ultrasonografía	68
4. Análisis estadístico	69
IV. RESULTADOS	71
1. Descripción de la muestra	71
1.1. Distribución por género.....	71
1.2. Distribución por edades.....	71
1.3. Clasificación por peso	72
1.4. Distribución del SM según número de criterios.....	72
1.5. Grado de esteatosis por género.....	72
1.6. Grado de esteatosis y obesidad	73
1.7. Factores de riesgo.....	73
1.8. Tratamiento farmacológico de la DM e HTA.....	74
1.9. Tratamiento hipolipemiente y otros fármacos	74
1.10. Parámetros clínicos y analíticos	75
1.11. Clasificación según perímetro abdominal	77
1.12. Parámetros de perfil hepático	77
1.13. Distribución por edades.....	77
1.14. Esteatosis y perímetro abdominal	78

1.15. Esteatosis según IMC	78
1.16. Esteatosis según cifras de HDLc	79
1.17. Esteatosis y cifras de triglicéridos	79
1.18. Esteatosis y diabetes mellitus	80
1.19. Esteatosis e hipertensión arterial	81
1.20. Esteatosis y síndrome metabólico	82
1.21. Esteatosis y metformina	82
1.22. Esteatosis e hipolipemiantes.....	83
1.23. Esteatosis y riesgo cardiovascular.....	84
V. DISCUSIÓN	86
1. Esteatosis hepática.....	86
2. Técnicas diagnósticas	87
2.1. Ecografía	87
2.2. Tomografía axial computerizada	88
2.3. Resonancia magnética	89
2.3.1. Resonancia magnética pesada por difusión.....	89
2.3.2 Resonancia magnética por espectroscopia	89
2.4. Biopsia hepática	89
2.5. Marcadores bioquímicos	90
2.6. Elastografía (fibroscan)	91
3. Síndrome metabólico.....	94
3.1. Diabetes mellitus	95
3.2. Hipertensión arterial	96
3.3. Dislipemia	96
3.4. Enzimas hepáticas	98
3.5. Riesgo cardiovascular	98
4. Tratamiento farmacológico.....	100
VI. CONCLUSIONES	103
VII. RESUMEN.....	105
1. Introducción.....	105
2. Objetivos.....	105
3. Material y métodos	105
4. Resultados.....	106
VIII. BIBLIOGRAFÍA	109

IX. ANEXOS	120
ANEXO 1. Estudio de esteatosis hepática y síndrome metabólico	120
ANEXO 2. Consentimiento informado.	123
ANEXO 3. Consentimiento informado oral ante testigos	124
ANEXO 4 .Tabla <i>score</i>	125

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. Esteatosis hepática

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es muy frecuente y de curso insidioso. Consiste en la aparición de cambios por infiltración grasa en el hígado, no relacionados con el consumo de alcohol. Esta patología comprende un amplio rango de lesiones hepáticas, que va desde esteatosis hepática simple (también llamado hígado graso), hasta esteatohepatitis¹ o cirrosis.

La prevalencia de EHGNA²⁻⁶ oscila entre 10-25% de la población occidental, y asciende hasta 4,6 veces más en población obesa. Otros factores de riesgo asociados a EHGNA son el perímetro abdominal (> 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres), hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y alteraciones en el metabolismo de la glucosa o diabetes mellitus tipo 2(DM).

La EHGNA suele cursar asintomática y con grados variables de alteración en las pruebas de laboratorio. La biopsia hepática⁷ es la herramienta diagnóstica más sensible y específica de confirmar la infiltración grasa en el hígado, pero su naturaleza invasiva hace que su utilidad sea reducida. Sin embargo, la utilización del ultrasonido como método de evaluación es importante debido a su amplia disponibilidad y bajo costo. Se estima que la ecografía⁸ tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93%.

1.1. Concepto

La EHGNA⁹ es una enfermedad metabólica de curso crónico e insidioso debida a acumulación de triglicéridos en las vacuolas de los hepatocitos. Normalmente el hígado tiene 5 g de contenido de grasa por cada 100 g de peso, siendo los fosfolípidos los que más abundan, llegando a constituir aproximadamente hasta el 50 % del contenido total, en menos proporción (7 %) se hayan los triglicéridos (TG) y colesterol no esterificado. Por lo tanto el diagnóstico de hígado graso no alcohólico (HGNA) se establece cuando el órgano tiene más de un 5 % de su peso total con contenido lipídico y predominante constituido por TG. Para entender mejor esta enfermedad es necesario conocer anatómicamente como es el hígado normal y como cambia cuando se acumula con grasa.

1.2. Antecedentes históricos

En 1952, Zelman y cols⁴ fueron los primeros en describir la existencia de excesiva cantidad de grasa en el hígado de personas obesas sin consumo de alcohol. Unos años más tarde, en 1958, Westerwater y Fainier⁵ describieron la presencia de alteraciones en las pruebas de función y morfología hepática en pacientes obesos, y que estos parámetros mejoraban con la pérdida de peso.

El término HGNA fue usado por primera vez por Heribert Thaler y cols⁶ en la literatura

científica alemana en 1960. Posteriormente, en 1981, Ludwig y cols¹⁰ describieron la presencia de inflamación y necrosis asociadas a esteatosis en biopsias hepáticas, y a este proceso se le denominó esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

Desde entonces ha habido un enorme de interés científico por el conocimiento de este tema. Como prueba, si realizamos una búsqueda en PubMed con el término “non alcoholic fatty liver”, aparecen más de 3.000 referencias bibliográficas en los últimos años.

1.3. Epidemiología

El HGNA es la enfermedad hepática más diagnosticada en los países occidentales, con una prevalencia que oscila entre el 20 % y el 30 %, y amenaza con convertirse en un serio problema de salud pública ya que no solo se considera capaz, en algunos casos, de evolucionar a esteatohepatitis y cirrosis, sino que también se ha asociado con resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión arterial (HTA), DM, hiperlipidemia y enfermedades cardiovasculares (ECV). El HGNA es especialmente prevalente en pacientes obesos. Así, en un estudio basado en necropsias de sujetos no seleccionados de la población general, Wanles y Lentz¹¹⁻¹² encontraron esteatosis en el 70 % de los pacientes obesos y en el 35 % de los no obesos, y EHNA en el 18,5 % de los obesos y en el 2,7 % de los no obesos había inflamación y fibrosis. Otros estudios realizados en obesos, mediante biopsias, muestran una prevalencia de HGNA alrededor del 60 % y entre un 20 % y un 25 % de EHNA. Además, cuando se estudian pacientes diabéticos se observa que un 75 % de los diabéticos tipo 2 tienen HGNA. Este proceso también afecta a la población infantil, estimándose una prevalencia de HGNA cercana al 2 % entre niños y adolescentes.

Estudios epidemiológicos¹⁴ sugieren que hay una distribución uniforme de HGNA entre hombres y mujeres, aunque hay variaciones de género entre los diferentes tipos de gravedad. En numerosas series¹⁵, se observa que las mujeres tienen la enfermedad más avanzada que los varones, lo que sugiere que en el género femenino el curso de la enfermedad podría ser más agresivo.

Diversos estudios muestran variaciones raciales¹³, observándose que el HGNA parece ser menos prevalente en afroamericanos en comparación con europeos e hispanoamericanos. Esto puede deberse a diferencias genéticas en la distribución de la grasa corporal o en la termogénesis metabólica. También se han descrito asociaciones entre gemelos, lo que sugiere que hay factores genéticos que predisponen al desarrollo de EHNA.

1.4. Etiopatogenia

1.4.1. Factores etiológicos

El HGNA puede ser causado por múltiples factores etiológicos. La causa más frecuente es la obesidad. Si bien, hay numerosos procesos patológicos asociados que pueden causarlo, los cuales enumeramos a continuación, para posteriormente describir los mecanismos patogénicos.

Procesos etiológicamente¹⁴ relacionados con la aparición de HGNA:

- Resistencia a la insulina (RI).
- Obesidad.
- Diabetes mellitus tipo 2.
- Hiperlipidemia.
- Edad avanzada.
- Género femenino.

Factores nutricionales	Fármacos
By pass intestinal	Amiodarona, didanosina, L-asparaginasa
Pérdida brusca de peso	Nicardipino, nifedipino, diltiazem, espironolactona
Otras deficiencias nutricionales: enfermedad celíaca, síndrome de Mauric y Kwashiorkor	Valproico, aminosalicílicos, zidovudina, vitamina A, zidovudina, sulfasalacina
Tóxicos	Metotrexato, tamoxifeno, corticoides , estrógenos
Petroquímico, cocaína, fosforados, toxina bacilo cereus	Oxacilina, tetraciclinas, naproxeno
Metabólicas	Otras
Enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, por deficiencia de carnitina, de Schuacham, de Weber-Christian, de Wilson y de Wolman	Fibrosis quística, glucogenosis, defectos en el ciclo de la urea, defectos mitocondriales y peroxisomales de la oxidación de ácidos grasos, abetalipoproteinemia
Lipodistrofias, déficit alfa1-antitripsina	Síndrome del ovario poliquístico
Galactosemia y fructosemia	Enfermedad inflamatoria intestinal
Síndrome de Alstrom, Bardet-Biel	Diverticulosis intestinal, VIH

Tabla I. Procesos asociados a la enfermedad hepática por depósito de grasa¹⁴

Debido a su asociación con el síndrome metabólico (SM), el HGNA, se encuentra frecuentemente en pacientes con obesidad, diabetes, hiperlipidemia, hipertensión, hiperuricemia y síndrome de ovario poliquístico.

1.5. Fisiopatogenia

1.5.1. Mecanismos patogénicos: teoría del doble impacto¹⁵⁻¹⁶

Los mecanismos patogénicos que dan lugar a la aparición de HGNA aún no están bien definidos, de modo que algunos de ellos son hipótesis. No obstante, actualmente tiende a aceptarse la teoría del “doble impacto”.

En el “**primer impacto**”, la RI desempeña un papel fundamental en el depósito de ácidos grasos y TG en el hepatocito, lo que daría lugar a la esteatosis, la cual puede permanecer estable muchos años. Estos hepatocitos cargados de lípidos son susceptibles de sufrir un “**segundo impacto**” en el que intervendrían factores adicionales que condicionarían la aparición de estrés oxidativo y peroxidación lipídica, que en algunos pacientes ocasionarían inflamación, necrosis y lesiones típicas de la esteatohepatitis.

Es importante aclarar que hay una gran variabilidad individual entre los pacientes con HGNA; la mayoría solo desarrollan esteatosis (80%), algunos evolucionan a esteatohepatitis (18%), y tan solo unos pocos del total llegan a cirrosis hepática (2%), a menudo filiada como criptogenética por haber perdido sus características específicas originales de HGNA. Por ello, se necesitan estudios para comprender mejor los factores nutricionales, ambientales y genéticos que pueden modular la susceptibilidad a enfermar de estos pacientes. A continuación pasamos a describir los mecanismos patogénicos actualmente aceptados.

1.5.1.1. Primer impacto: desde la resistencia a la insulina hasta la esteatosis

Se acepta que los factores que condicionan la aparición de esteatosis son: resistencia a la insulina, mayor flujo de ácidos grasos al hepatocito, menor eliminación de TG por el hígado y menor oxidación de ácidos grasos.

1.5.1.1.1. Resistencia a la insulina

Se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus funciones biológicas en tejidos diana como son el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo. La RI es un factor patogénico clave y reproducible en el HGNA. Las células de los tejidos en los que actúa la insulina tienen un receptor de membrana para ella. Cuando la insulina se acopla a su receptor (figura 1) éste actúa como una tirosinasa e induce una fosforilación de varias proteínas intracelulares denominadas sustratos del receptor de la insulina (SRI), de los cuales, el mejor estudiado es el SRI-1, que induce la translocación del transportador de glucosa GLUT-4, desde sus vesículas de almacenamiento citoplasmático a la membrana celular, y así incrementa la

captación de glucosa. Es decir, la insulina aumenta la captación de glucosa porque hace que haya más GLUT-4 en la superficie de las membranas celulares. En las vesículas, o endosomas citoplasmáticos, donde se localiza el GLUT-4 también se localizan los receptores de la transferrina y el GLUT-1.

En pacientes obesos, se ha observado una expresión disminuida del gen de GLUT-4 en la membrana plasmática de adipocitos y miocitos, que causa insuficiente captación celular de glucosa y unas altas concentraciones tanto de glucosa como de insulina, que es la manifestación bioquímica de la RI en estos pacientes.

Aparte de lo anterior, uno de los principales mecanismos que contribuyen a la RI es el estímulo crónico de la enzima IKK- β (*inhibitor kappa beta kinase*) (figuras 2 y 3). El estímulo crónico de la enzima IKK- β promueve la activación de un factor nuclear kappa-beta (NF- κ B), que es un factor de transcripción relacionado con la producción de citocinas inflamatorias fundamentalmente con el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), mediante cambios en la fosforilización de la serina en lugar de tirosina en el SRI-1, lo que altera la señal intracelular ocasionada por el acoplamiento de la insulina a su receptor. Normalmente, el NF- κ B se encuentra de forma inactiva en el citoplasma debido a que está unido a la proteína IKK. Las concentraciones elevadas de ácidos grasos y la formación de radicales libres de oxígeno (RLO) tienen la capacidad de activar la IKK-beta que desacopla al NF- κ B de la IKK, y por tanto queda libre para migrar al núcleo e iniciar procesos de transcripción, lo que dará lugar a formación de TNF- α . Dado que el TNF- α también activa la IKK- β se inicia un proceso de retroalimentación que perpetúa la resistencia a la insulina y contribuye a la patogenicidad del HGNA (figura 4).

Actualmente, se acepta que los adipocitos pueden tener un papel central en el desarrollo de la RI y del HGNA. El adipocito es un importante órgano endocrino que puede desencadenar un proceso inflamatorio que facilite la evolución a esteatohepatitis, al ser capaz de secretar sustancias como el TNF- α , la leptina y la resistina, además de ácidos grasos libres cuya concentración se relaciona con la RI. Por tanto, la obesidad debe considerarse una entidad proinflamatoria, y el hígado, así como otros tejidos están expuestos a las citocinas producidas en el tejido adiposo.

1.5.1.1.2. Aumento de ácidos grasos en el interior de los hepatocitos

En la esteatosis hepática, se acepta que el aumento de los ácidos grasos en el interior de los hepatocitos se debe, por un lado, a un aumento de su llegada vía sanguínea procedente de la lipólisis, y por otro, a un incremento de la síntesis de novo en el propio hepatocito. Durante el ayuno, los ácidos grasos que llegan al hígado provendrán de la hidrólisis de los TG almacenados en el tejido adiposo. En condiciones normales, las catecolaminas, el glucagón y la hormona de crecimiento estimulan esta lipólisis, y la insulina la inhibe. Sin embargo, en situaciones de RI, a pesar de la hiperinsulinemia, no se produce la supresión que normalmente ésta ejerce sobre la

lipólisis, sino que hay un aumento de la producción de ácidos grasos por parte de los adipocitos, lo que comporta un mayor aporte de ácidos grasos al hepatocito, donde prevalece la esterificación sobre la oxidación; esta reserva aumentada de ácidos grasos esterificados puede almacenarse en su citosol como triglicéridos o dirigirse a la síntesis de VLDL(*very low density lipoprotein*). Además, la hiperinsulinemia, al inhibir la síntesis de las apolipoproteínas B, disminuye la exportación de las VLDL, lo que provoca una acumulación de triglicéridos en el hepatocito, dando lugar a la esteatosis.

Otro mecanismo de acúmulo de ácidos grasos es la síntesis de novo, lipogénesis o neosíntesis de ácidos grasos en el propio hepatocito, que está regulada de forma independiente por la insulina y la glucosa y además está incrementada en la RI por la insulinemia asociada a ésta. Así, la hiperinsulinemia puede estimular la lipogénesis al inducir en el hígado la enzima SREBP-1c (*sterol regulatory element-binding protein-1c*) que es una de las tres formas isomorfas de la SREBP pertenecientes a la familia de los factores de transcripción. La SREBP-1c en el núcleo del hepatocito activa mediante transcripción, los genes requeridos para lipogénesis de ácidos grasos y facilita de esta forma la aparición de esteatosis. Otra acción de la SREBP-1c la realiza en la membrana mitocondrial donde activa la ACC-2 (acetil CoA carboxilasa 2) que produce manonil-coenzima a (CoA), lo cual hace que se inhiba la CPT-1 (*carnitine palmitoyl transferase-1*) que es la que transporta los ácidos grasos al interior de la mitocondria para su oxidación. El resultado es que hay más ácidos grasos libres en el hepatocito y está reducida su oxidación mitocondria.

Simultáneamente, la hiperglucemia puede estimular la lipogénesis al activar otra enzima denominada ChREBP (*carbohydrate response element binding protein*), que activa la L-PK (*liver-type pyruvate kinase*) en todos los genes responsables de la lipogénesis dando lugar a la neosíntesis de ácidos grasos. Por tanto, la acción sinérgica de la SREBP-1c y de la ChREBP, debidas a hiperinsulinemia e hiperglucemia, activan los mecanismos necesarios para convertir el exceso de glucosa en ácidos grasos. Además, como consecuencia de la mayor producción de malonil-coA al inhibirse la proteína CPT-1, en el caso de la resistencia a la insulina los ácidos grasos provenientes de la lipólisis en el tejido adiposo así como los derivados de la lipogénesis de novo, en vez de oxidarse en la mitocondria, se esterifican preferentemente a triglicéridos lo que facilita la aparición de esteatosis.

1.5.1.1.3. Receptores del peroxisoma proliferante activado (PPAR)

Pertenecen a la familia de los receptores nucleares. Hay tres isotipos de PPAR: PPAR- α , PPAR- β y PPAR- γ que controlan el metabolismo de lípidos y lipoproteínas, la oxidación de ácidos grasos, el metabolismo de la glucosa y la inflamación vascular asociada a aterogénesis. Los PPAR- γ son necesarios para la normal diferenciación del adipocito.

En el hígado los PPAR están a concentraciones muy bajas y aumentan en modelos animales

con RI y esteatosis. Activados por los ácidos grasos libres, los PPAR aumentan la beta oxidación, disminuyen su reserva para la síntesis de triglicéridos y formación de VLDL. Por otro lado, la SREBP-1c puede activar los PPAR- γ . La alteración genética de los PPAR- γ da lugar a esteatosis con independencia de hiperglucemia o hiperinsulinemia.

1.5.1.2. Segundo impacto: estrés oxidativo y peroxidación lipídica

La esteatosis hepática, con sus elevadas concentraciones de ácidos grasos libres, es susceptible de un “segundo impacto” en el que mediante estrés oxidativo y peroxidación lipídica, a través de un hiperaflujo de electrones a la cadena respiratoria mitocondrial produciría un aumento de la producción de RLO que sería el causante de las lesiones inflamatorias típicas de la EHNA. (Tabla II)

El estrés oxidativo es un desequilibrio entre sustancias oxidantes y antioxidantes. Los principales oxidantes son el superóxido, el peróxido de hidrógeno y el hidróxilo (OH \cdot) que provienen de las mitocondrias, microsomas y peroxisomas. En la EHNA hay grandes concentraciones de ácidos grasos libres y una elevada beta oxidación mitocondrial, con un gran aumento de producción de oxidantes.

Los pacientes con EHNA presentan lesiones mitocondriales que ocasionan una interrupción del flujo de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial y producción de RLO. Estos oxidantes peroxidan la membranas celulares y se liberan citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α), el factor de crecimiento tumoral beta 1 (TGF- β 1), la interleucina 8 y los ligandos Fas.

Se sugiere que estas citocinas producen daño hepático y perpetúan la RI y una mayor producción de TNF- α . El TNF- α y el TGF- β 1 activan las cascadas responsables de la apoptosis.

La interleucina 8 activa los neutrófilos y TGF- β 1 interviene en la formación de *cuerpos de Mallory* y colágeno por parte de las células estrelladas. Los productos derivados del daño de las membranas celulares también están implicados en las lesiones de la EHNA mediante la peroxidación lipídica. A diferencia de los RLO, estas sustancias, con vida media más larga amplían los efectos del estrés oxidativo. Entre otros efectos disminuyen la exportación de VLDL, con acumulación de triglicéridos en el hígado; producen toxicidad directa con aumento de TNF- α ; promueven el aflujo de células inflamatorias al hígado; disminuyen los antioxidantes naturales tipo glutatión; inducen la formación de *cuerpos de Mallory*; y aumentan la síntesis de colágeno por las células estrelladas. Todo ello induce necrosis hepatocitaria, con inflamación y fibrosis (marcadores histológicos de la EHNA).

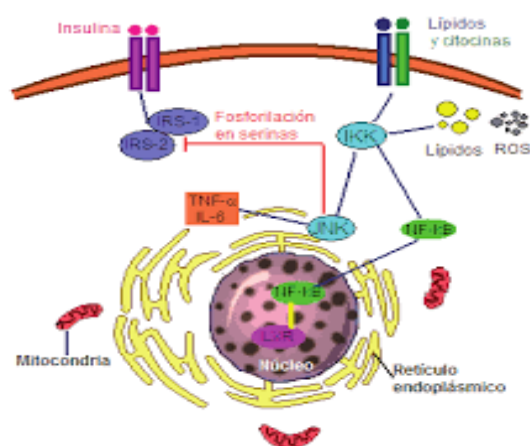


Figura 1. Rutas moleculares de la resistencia a insulina¹⁸

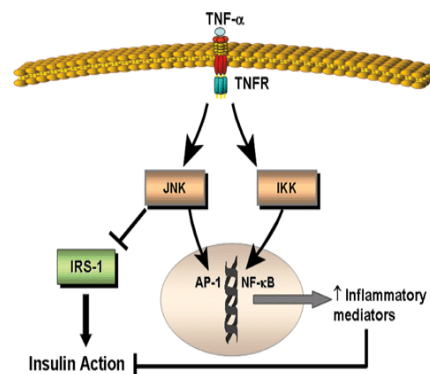


Figura 2. Mecanismo acción de sobre $\text{TNF-}\alpha$ ¹⁹

Tabla II. Factores implicados en el desarrollo de la esteatohepatitis. Basado en Harrison y cols. (34)

Factores	
1º impacto	
Esteatosis hepatocitaria	↑ Insulina circulante, ↑ lipólisis adiposa, ↑ síntesis de ácidos grasos, ↓ β -oxidación mitocondrial
2º impacto	
Genotipo susceptible	Alteraciones en PPAR α , polimorfismos en CYP2E1/CYP3A4
Estrés oxidativo	↑ Peroxidación lipídica, ↑ CYP2E1
Agotamiento de antioxidantes esenciales	↑ Peroxidación lipídica, ↑ producción de VLDL
Disfunción mitocondrial	Baja capacidad de síntesis de ATP, ↑ UCP-2, ↑ estrés oxidativo y ↑ AGL
Adaptaciones hepatocitarias para la supervivencia	Descenso de los sistemas de defensa, bloqueo de la capacidad regenerativa
Regulación positiva de citocinas	Activación de TNF- α , IKK- β y NF- κ B
Disfunción de las células de Kupffer	Sensibilidad a endotoxinas, ↓ capacidad fagocítica, perfiles de producción de citocinas anómalos, ↑ fibrinogénesis
Fibrogenesis	Citocinas y factores de crecimiento fibrogénicos en las células estrelladas

Tabla II. Factores implicados en el desarrollo de esteatohepatitis¹⁷

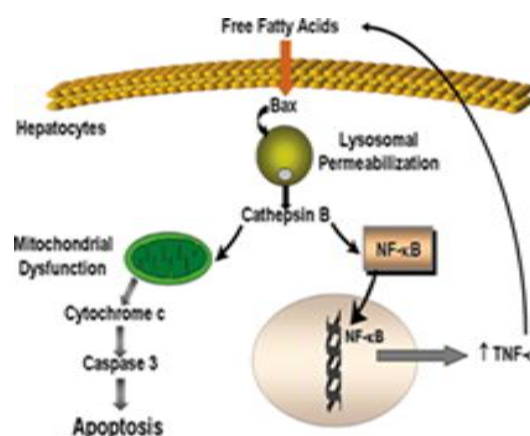


Fig 3. Mecanismos relacionados a $\text{TNF-}\alpha$ ¹⁹

1.5.1.3. Otros mecanismos implicados

- Adipocinas

El adipocito segrega adipocinas (proteínas bioactivas) que intervienen en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos como son: la **leptina**, la **adiponectina**, la **resistina** y el **TNF- α** .

La **leptina** regula la ingesta alimentaria y el gasto energético, y modula las respuestas inmunitaria e inflamatoria. Hay estudios que relacionan concentraciones elevadas de leptina con la gravedad de la esteatosis hepática.

La **adiponectina** es una hormona producida por el tejido adiposo periférico y protege al hepatocito de la acumulación de lípidos al aumentar la beta oxidación de ácidos grasos y disminuir el contenido de triglicéridos del hígado. En la dislipemia, la obesidad y la diabetes los niveles de adiponectina están disminuidos.

La **resistina** inhibe la acción de la insulina en modelos animales, aunque en humanos con resistencia a la insulina su expresión no está aumentada.

El **TNF- α** aumenta la RI, favorece la esteatosis y es un agente proinflamatorio de la EHNA.

▪ Ligandos Fas.

En condiciones normales los hepatocitos expresan en sus membranas ligandos Fas (perteneciente a la familia del TNF), pero no los producen. Sin embargo, cuando se activan los NF- κ B los hepatocitos pueden sintetizar ligandos Fas que pueden actuar sobre los receptores de los hepatocitos vecinos causando muerte celular.

▪ Hierro.

La mayoría de los pacientes con sobrecarga primaria de hierro no debida a hemocromatosis presentan resistencia a la insulina. Además, una concentración elevada de ferritina no refleja obligatoriamente un incremento del hierro hepático, sino que puede deberse a la propia esteatohepatitis y considerarse como un reactante de fase aguda.

▪ Endotoxinas bacterianas.

La liberación de productos bacterianos (polisacáridos) desde el intestino hacia el hígado, a través de la vena porta podrían activar sustancias proinflamatorias como el TNF- α . Además, estudios en ratas con sobrecrecimiento bacteriano han sugerido que el etanol producido por la fermentación en caso de sobrecrecimiento bacteriano también podría contribuir al desarrollo de esteatosis.

▪ Fármacos.

Fármacos con propiedades lipofílicas (tamoxifeno, amiodarona, etc.) que pueden atravesar la membrana mitocondrial y en el interior de la mitocondria inhibir la beta oxidación (causando esteatosis) y bloqueando la cadena respiratoria (generando RLO) pueden dar lugar a HGNA.

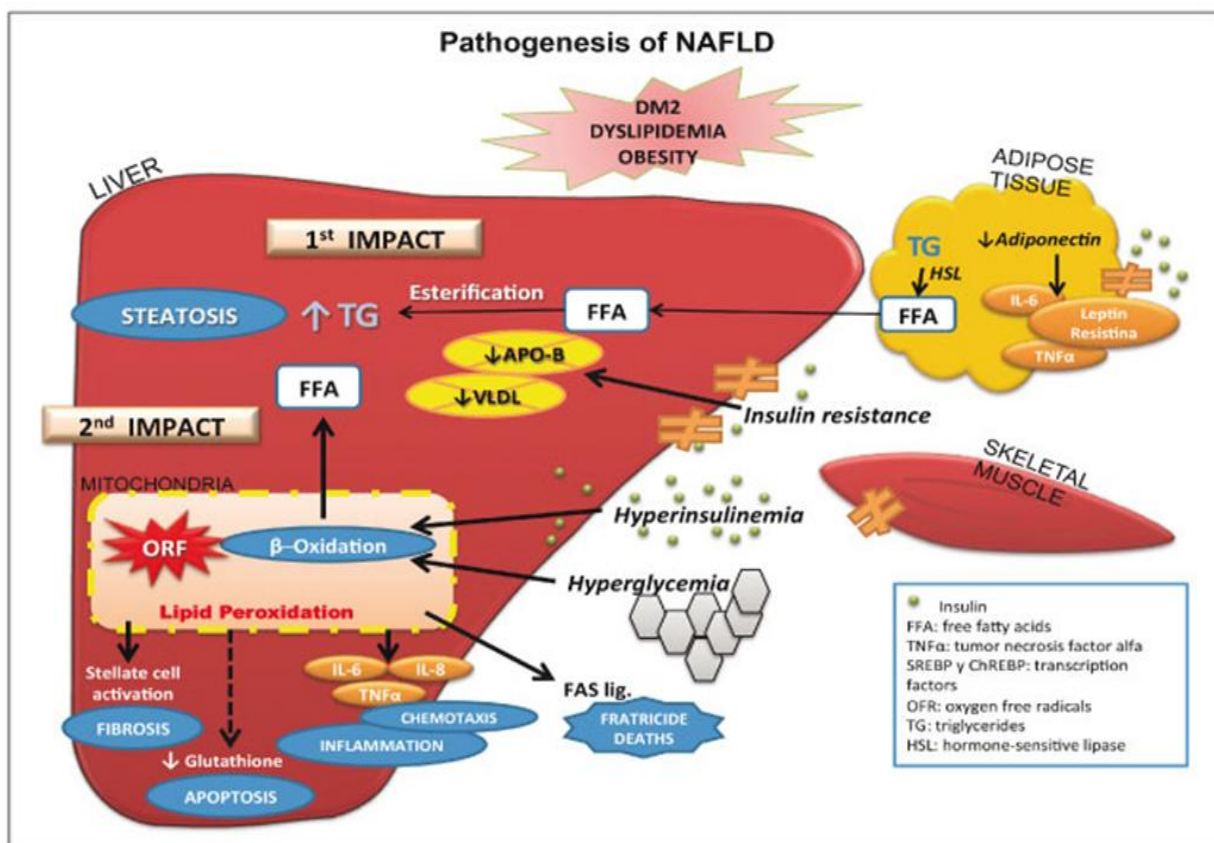


Fig. 1. Pathogenesis of NAFLD (author: Verónica Martín).

Figura 4. Mecanismo patológico de HGNA¹⁶

En situaciones de estrés biológico (exceso de lípidos, hipoxia, hiperinsulinemia), existe una respuesta del retículo endoplásmico que incluye activación de proteínas que causan resistencia a la insulina, apoptosis mediada por caspasa 4, inflamación mediada por el NF- κ B y disfunción mitocondrial. La deficiencia de ácido pantoténico, el consumo excesivo de alcohol y la deficiencia de coenzima A (que puede ocasionarse por ácido valproico o aspirina) dan lugar a una beta oxidación defectuosa de los ácidos grasos libres (AGL).

1.6. Histología

La EHGNA es una enfermedad inflamatoria hepática de carácter crónico que engloba un espectro de patologías que van desde la acumulación simple de grasa o esteatosis hepática, hasta fases finales de la enfermedad como la cirrosis, pasando por la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la fibrosis. La esteatosis hepática se ha considerado históricamente una condición benigna, reversible, asintomática y con pocas complicaciones clínicas asociadas. Sin embargo, es una condición obligada para el desarrollo de la EHGNA que se caracteriza por un depósito de lípidos en el citoplasma del hepatocito en forma de vacuolas lipídicas de tipo microvesicular o macrovesicular (figuras 5 y 7). Este último, en el que una gran vacuola grasa desplaza al núcleo

hacia la periferia celular, es el tipo de esteatosis que con mayor frecuencia se encuentra en individuos con EHGNA. En un estudio realizado por *The NASH Clinical Research Network*²⁰, concluyeron que la esteatosis microvesicular aparece en aproximadamente el 10 % de las biopsias de pacientes con EHGNA. Conforme aumenta el grado de esteatosis, está relacionado con inflamación lobular, fibrosis en zona 3 y define la esteatohepatitis²²⁻²³(figuras 9 y 10). En el mismo estudio, la esteatosis panacinar estaba asociada, con balonización, *cuerpos de Mallory-Denks* (figura 10) y fibrosis evolucionada, comparado con esteatosis en zona 3.

Los cuerpos lipídicos no son almacenes estáticos de grasa, sino que tienen un metabolismo muy activo y una composición en lípidos similar a la de una lipoproteína: un núcleo formado por lípidos hidrofóbicos, principalmente TG y colesterol esterificado, y una monocapa de lípidos polares, fosfolípidos y colesterol libre, a la cual se asocian una serie de proteínas constitutivas y facultativas. La EHNA es una complicación necroinflamatoria de una esteatosis hepática crónica cuyas principales características histológicas son la esteatosis macrovesicular y los infiltrados inflamatorios de leucocitos polimorfonucleares y/o neutrófilos. También se pueden encontrar *cuerpos de Mallory*, núcleos glucogenados, degeneración hepatocitaria balonizante y aumento de la muerte celular. Esta inflamación crónica del hígado provoca el desarrollo de distintos grados de fibrosis, principalmente, en zonas perivenosas y perisinusoidales de la zona 3 del acino hepático, distorsionando la arquitectura hepática.

En las etapas finales de EHGNA la fibrosis puede degenerar en cirrosis, y hepatocarcinoma.

1.6.1 Clasificación y estadio histopatológico

Brunt y cols²¹⁻²² han propuesto un sistema de clasificación basada en la presencia y grado de los hallazgos histopatológicos más importantes que se recogen a continuación:

1.6.1.1. Grado 1, leve

- Esteatosis: predominantemente macrovesicular (figuras 6 y 7), rango máximo desde < 33% hasta > 66% de los lóbulos.
- Balonización: ocasional, hepatocitos de la zona 3.
- Inflamación lobular: dispersa y leve aguda (polimorfos) y crónica (mononucleares).
- Inflamación portal: nula o leve.

1.6.1.2. Grado 2, moderada

- Esteatosis: cualquier grado, se mezclan macrovesicular y microvesicular.
- Balonización: presente en zona 3.
- Inflamación lobulillar (figura 8): se pueden observar polimorfos asociados a hepatocitos balonizados y / o fibrosis pericelular, inflamación crónica leve.

1.6.1.3. Grado 3, grave (esteatohepatitis)

- Esteatosis: normalmente > 66% (zona 3 o paraacinar), normalmente esteatosis mixta.
- Balonización (figura 9): predominantemente zona 3, marcada.
- Inflamación lobulillar: aguda y crónica dispersa, polimorfo concentrados en zona 3, áreas de balonización y fibrosis perisinusoidal (figuras 8 y 10).
- Inflamación portal: leve o moderada, no marcada.

1.6.2. Aspecto microscópico

Cada lobulillo está constituido por millones de células hepáticas distribuidas en cordones denominados sinusoides entre los que circula la sangre (figura.5).

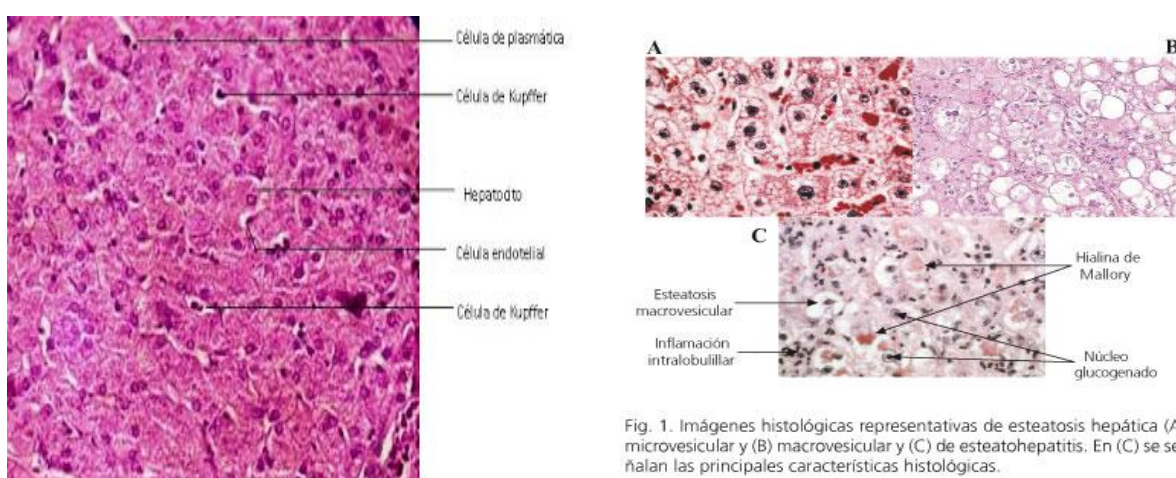


Fig. 1. Imágenes histológicas representativas de esteatosis hepática (A) microvesicular y (B) macrovesicular y (C) de esteatohepatitis. En (C) se señalan las principales características histológicas.

Figura 5. Histología del hepatocito normal²²

Figura 6. Esteatosis microvesicular y macrovesicular²³

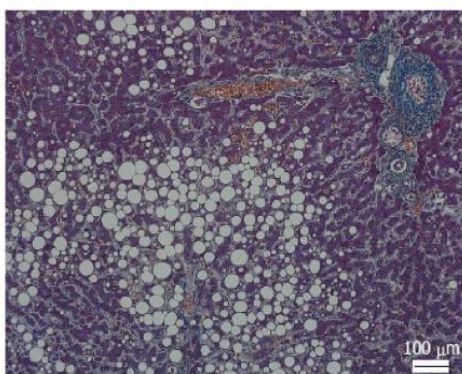


Figura 7. Esteatosis macrovesicular, distribuida predominantemente en zona 3²³

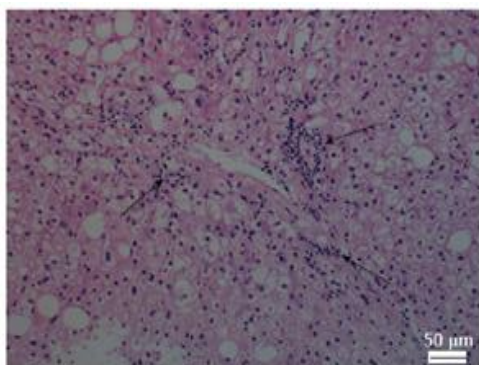


Figura 8. Inflamación lobulillar en esteatohepatitis no alcohólica²³

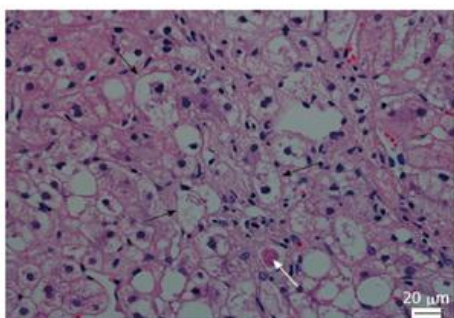


Figura 9. Balonización y cuerpos de Mallory-Denk en esteatohepatitis no alcohólica²³

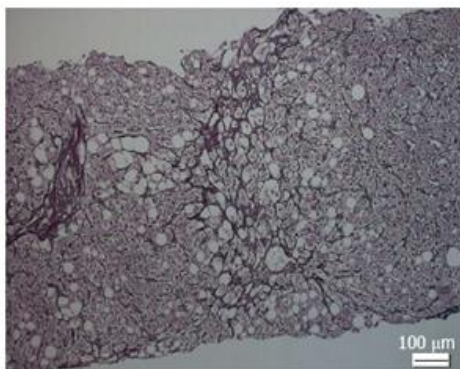


Figura 10. Fibrosis en esteatohepatitis²³

1.6.3. Aspecto macroscópico

En las figuras siguientes²⁴ se puede comparar el aspecto macroscópico de un hígado normal (figuras 11 y 13) con un hígado graso (figuras 12 y 14).

El hígado normal está dividido en dos lóbulos, derecho e izquierdo y cada lóbulo en cientos de lobulillos. En las figuras 13 y 14 se compara en el corte transversal el hígado normal y graso. El hígado graso es de mayor tamaño y de coloración amarilla. La magnitud de la acumulación de grasa en el hígado es variable.

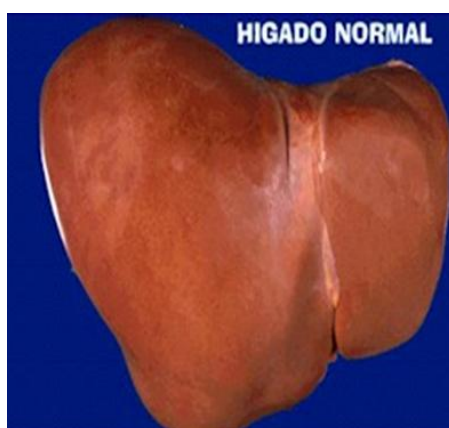


Figura 11. Hígado normal



Figura 12. Hígado graso

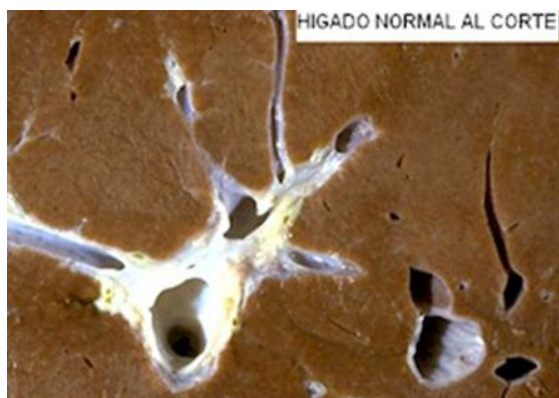


Figura 13. Hígado normal (corte transversal)



Figura 14. Hígado graso (corte transversal)

2. Síndrome metabólico

2.1. Definición

Se denomina síndrome metabólico²⁵⁻²⁶ al conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial (PA) y la hiperglucemia. El síndrome metabólico se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Asociado a un incremento de 5 veces en la prevalencia de diabetes tipo 2 y de 2-3 veces en la de ECV, se considera que el SM es un elemento importante en la epidemia actual de diabetes y de ECV, de manera que se ha convertido en un problema de salud pública importante en todo el mundo. La morbilidad y la mortalidad prematuras debidas a la ECV y la diabetes podrían desequilibrar completamente los presupuestos sanitarios de muchos países desarrollados o en vías de desarrollo.

El SM no es una enfermedad nueva; su descripción tuvo lugar hace al menos 80 años (en la década de los años veinte) por parte de Kylin, un médico sueco que definió la asociación entre hipertensión, hiperglucemia y gota. Marañón, el fundador de la endocrinología moderna en España, señaló de manera explícita que «la hipertensión arterial es un estado prediabético... este concepto también se aplica a la obesidad... y debe haber alguna forma de predisposición de carácter general para la asociación de la diabetes (del adulto) con la HTA, la obesidad y quizá también con la gota... de manera que la dieta es esencial para la prevención y el tratamiento de todas estas alteraciones»²⁶.

En 1947, Vague publicó un artículo ya clásico en el que se llamaba la atención sobre el hecho de que el fenotipo de obesidad con acumulación excesiva de tejido adiposo en la parte superior del cuerpo (obesidad de tipo androide o masculino) se asociaba con las alteraciones metabólicas que se observaban en la diabetes tipo 2 y la ECV. Veinte años después, Avogaro et al documentaron la aparición simultánea de obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipertensión. La importancia clínica del síndrome metabólico fue destacada de nuevo 20 años después por Reaven²⁷, que describió la presencia de un conjunto de alteraciones metabólicas cuyo rasgo fisiopatológico central era la resistencia a la insulina. Reaven denominó a este cuadro «síndrome X» pero, de manera sorprendente, no incluyó la obesidad en él; sin embargo, la obesidad se ha recogido en el concepto de síndrome metabólico en todas las definiciones posteriores.

Desde la primera definición oficial del síndrome metabólico realizada por el Grupo de Trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²⁸ en 1999 (Tabla III), se han propuesto diversas definiciones alternativas. Las más aceptadas han sido las elaboradas por el *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR)²⁹ y por el *Adult Treatment Panel III* (ATP-III)³⁰ del *National Cholesterol Education Program* (NCEP).

• Tensión arterial: $\geq 140/90$ mmHg.
• Dislipemia: definida por triglicéridos ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,7$ mmol/L) y/o colesterol HDL < 35 mg/dL ($< 0,9$ mmol/L) en hombres o < 40 mg/dL ($< 1,0$ mmol/L) en mujeres.
• Microalbuminuria: ≥ 20 μ g/min o ratio albumina / creatinina ≥ 30 mg/g.
• Obesidad: Índice de Masa Corporal (IMC) > 30 kg/m ² y / o relación cintura / cadera $> 0,9$ en hombres y $> 0,85$ en mujeres.

Tabla III. Definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1999)²⁵

Deben cumplirse dos o más criterios; más la presencia de alguna de las siguientes condiciones:

1. Diabetes mellitus tipo 2.
2. Intolerancia a la glucosa.
3. Resistencia a la Insulina (insulina de ayuno $>$ percentil 75 de la población).

Un aspecto central en la definición del síndrome metabólico propuesta por la OMS era la descripción biológica y fisiológica de la resistencia a la insulina. Sin embargo, posteriormente se identificaron varias limitaciones a la definición propuesta por la OMS, la más importante de las cuales se refería a la necesidad de la técnica del «pinzamiento» euglucémico para determinar la sensibilidad frente a la insulina. Esta complicada técnica hizo que fuera prácticamente imposible el uso de esta definición, tanto en la práctica clínica como en los estudios epidemiológicos.

Considerando que la definición de la OMS podría ser demasiado compleja para su aplicación en múltiples contextos, dado que se basaba principalmente en la resistencia frente a la insulina, el EGIR desarrolló una versión modificada de esta definición para que se pudiera utilizar con mayor facilidad. Esta nueva versión se basaba en las concentraciones de insulina en ayunas en lugar de en la técnica del «pinzamiento» euglucémico hiperinsulinémico para determinar la RI (Tabla IV).

La definición del EGIR todavía mantenía la resistencia frente a la insulina como un componente esencial, dado que se consideraba que dicha resistencia constituía el principal determinante etiológico del SM. No obstante, estos investigadores limitaron el uso de la definición del SM a los casos en que se pudiera cuantificar, de manera sencilla y fiable, la resistencia frente a la insulina. Por tanto, los pacientes con diabetes fueron excluidos de esta definición, dado que la disfunción de las células beta que caracteriza a la diabetes tipo 2 hace que las estimaciones de la sensibilidad a la insulina carezcan de fiabilidad. La definición del EGIR también introdujo el perímetro de la cintura (94 cm en los varones y 80 cm en las mujeres) como medida de la adiposidad.

• Obesidad: perímetro abdominal ≥ 80 cm en mujeres y ≥ 94 cm en hombres.
• Dislipemia: definida por triglicéridos > 177 mg/dL ($> 2,0$ mmol/L) y / o colesterol HDL < 40 mg/dL ($< 1,0$ mmol/L).
• Tratamiento para dislipemia.
• Tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg o diagnóstico previo de hipertensión. • Glucosa basal: $110 - 124$ mg/dL ($6,1 - 6,9$ mmol/L).
• Cuartil superior de la concentración de insulina en ayunas en personas no diabéticas o hiperinsulinemia en no diabéticos. Requiere la presencia de RI más alguno de los otros de los factores.

Tabla IV. Definición del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) ²⁹

Dos años después, el *National Cholesterol Education Program* (NCEP) introdujo la definición ATP-III³⁰ (Tabla V). Propuesta para su aplicación en la práctica clínica, esta definición no incluía una cuantificación específica de la sensibilidad a la insulina y adoptó un abordaje menos «glucocéntrico», considerando por igual todos los componentes del SM. El parámetro de cuantificación de la obesidad seguía siendo el perímetro de la cintura, aunque con valores umbral superiores a los utilizados en la definición del EGIR (102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres). La definición ATP-III alcanzó una gran popularidad debido a su sencillez. Sus componentes se pueden determinar fácilmente y de manera sistemática en la mayor parte de los contextos clínicos y de investigación. No obstante, a diferencia de lo que ocurría con la definición de la OMS, la definición ATP-III no incorporaba variables proinflamatorias ni protrombóticas como parte de una definición ampliada.

• Obesidad: perímetro abdominal > 88 cm en mujeres y > 102 cm en hombres.
• Triglicéridos ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,7$ mmol/L).
• Colesterol HDL < 40 mg/dL ($< 1,03$ mmol/L) en hombres y < 50 mg/dL ($< 1,29$ mmol/L) en mujeres.
• Tensión arterial $\geq 130/85$ mmHg o diagnóstico previo.
• Glucosa basal ≥ 110 mg/dL ($\geq 6,1$ mmol/L). Deben cumplirse al menos tres condiciones.

Tabla V. Definición del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-ATP-III) (*National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*) (2001).

Para complicar todavía más la situación, la *American Association of Clinical Endocrinologists*³⁰ (AACE) efectuó una modificación de la definición ATP-III. Esta nueva definición estaba basada en la consideración de que la resistencia frente a la insulina constituía el problema básico. La AACE recogió cuatro factores como «alteraciones identificativas» del síndrome metabólico: elevación de la concentración de TG, disminución de la concentración de

cHDL, incremento de la PA y aumento de las concentraciones de glucosa, tanto en ayunas como después de la administración de glucosa. Diversos factores como la obesidad, el diagnóstico de hipertensión, la diabetes gestacional, la ECV, los antecedentes familiares de diabetes, la hipertensión, el origen racial extraeuropeo, la edad superior a 40 años y el estilo de vida sedentario fueron considerados elementos que incrementan la probabilidad del síndrome, más que factores de riesgo identificativos básicos. La AACE excluyó la obesidad como componente del síndrome metabólico debido a que consideró que la obesidad central era un factor que contribuye a la aparición de RI, más que una consecuencia de ésta. Al excluir la obesidad como un componente básico del SM, la definición de la AACE generó numerosas críticas, dada la gran cantidad de datos que sugieren que la obesidad es un factor de riesgo importante para la DM y la ECV.

Estas distintas definiciones no sólo han presentado diferencias en los componentes propuestos, sino también en los valores umbral utilizados para definir cada uno de los componentes, todo lo cual ha generado una confusión considerable. Esta confusión no solamente ha reducido la utilidad de las definiciones en el contexto clínico, sino que también ha dificultado la comparación de la incidencia del síndrome metabólico en los distintos grupos de población. Recientemente se ha publicado una revisión detallada de la prevalencia del SM definido según los distintos criterios propuestos.

Un aspecto notable ha sido la gran dificultad encontrada para establecer comparaciones entre los datos de prevalencia en poblaciones distintas. Actualmente hay una gran variación en los datos de prevalencia cuando se utilizan diferentes criterios, lo que ha servido para subrayar la necesidad de una definición estandarizada internacional. Por ello, la *International Diabetes Federation*³¹ (IDF) ha señalado la necesidad urgente de racionalizar la gran variedad de definiciones desarrolladas sobre el SM. Esta necesidad se ha objetivado tanto en la práctica clínica como en los ámbitos de investigación.

Por todas estas razones, la IDF solicitó a su Grupo de Trabajo Epidemiológico la creación de un grupo de expertos de las distintas regiones del mundo para establecer una nueva definición mundial del síndrome metabólico. Así, se constituyó un grupo de consenso formado por miembros de la IDF pertenecientes a todas las regiones geográficas y por representantes de distintas organizaciones profesionales, incluidas las que habían propuesto las definiciones previas del SM.

El objetivo fue establecer un nuevo grupo de criterios que se pudiera utilizar tanto en el ámbito epidemiológico como clínico en todo el mundo, para poder identificar a las personas que presentan SM, definir mejor la naturaleza del síndrome e insistir en las estrategias de modificación del estilo de vida y terapéuticas para reducir el riesgo a largo plazo de ECV y DM.

Un componente importante de esta nueva iniciativa fue la elaboración de una serie de directrices para compensar las diferencias en el perímetro de la cintura y la distribución del tejido adiposo entre los distintos grupos de población, especialmente en las personas de origen asiático.

El grupo de consenso también elaboró una serie de recomendaciones para utilizar criterios adicionales que se pudieran incluir en el estudio del SM en los trabajos de investigación. Finalmente, la IDF identificó las áreas en que es necesaria la realización de nuevos estudios, especialmente en lo relativo a la investigación sobre la etiología del SM.

La IDF consideró que había la necesidad urgente de creación de una herramienta diagnóstica sencilla y universalmente aceptada cuya aplicación en la práctica clínica fuera suficientemente fácil y que no dependiera de parámetros que sólo se pueden aplicar en los contextos de investigación. Este objetivo dio lugar a la propuesta de la IDF respecto a la elaboración de una nueva definición, en la que la obesidad central representa un requisito necesario y en la que, por primera vez, se ofrecen valores umbral para definir la obesidad que son diferentes en los distintos grupos étnicos.

La nueva definición de la IDF (Tabla VI) ha tenido en cuenta la gran cantidad de datos que indican que la adiposidad central (abdominal) es común a todos los componentes del síndrome metabólico. El aumento del perímetro de la cintura, que es un parámetro sustituto bien aceptado de la adiposidad abdominal, se considera en la actualidad un requisito necesario para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico. Esta consideración tiene la ventaja añadida de que la simple determinación del perímetro de la cintura representa una primera prueba de detección del síndrome que se puede realizar de manera sencilla y muy barata en cualquier parte del mundo. En la tabla VI se muestra un esquema de la evaluación de todas las definiciones de SM desde 1999. En el apartado C se han incorporado los valores umbral del perímetro de la cintura, referidos a los distintos grupos étnicos.

Dado que en los estudios de investigación se ha demostrado que los grados de obesidad para los cuales comienza a aumentar el riesgo de otras complicaciones son distintos en los diferentes grupos de población. Por ejemplo, en lo que se refiere a los asiáticos del sur y del sureste, los valores umbral para los varones y las mujeres son 90 y 80 cm, respectivamente.

Tabla VI. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico

A) Criterios diagnósticos del síndrome metabólico según la OMS 1999.

Criterio fundamental: diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa, alteración de la glucemia en ayunas o, si el individuo tiene una tolerancia normal a la glucemia, resistencia a la insulina demostrada, más 2 de los siguientes:

1. HTA en tratamiento o sin tratar >140/90 mmHg.
2. Dislipidemia: TG > 150 mg/dl, HDL < 35 mg/dl en hombres o < 40 mg/dl en mujeres.
3. Obesidad general (IMC > 30kg/m²) o visceral (índice cintura abdominal/cadera > 0,9 en varones ó > 0,85 en mujeres).
4. Microalbuminuria > 30 mg de albúmina/g de creatinina.

B) Criterios diagnósticos de síndrome metabólico según el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III). No existe criterio prioritario.

1. Obesidad abdominal (cintura abdominal > 102 cm en hombres o > 88 cm en mujeres).
2. Triglicéridos superiores a 150 mg/dl.
3. HDL < 40 mg/dl en hombres o 50 mg/dl en mujeres.
4. Presión arterial > 130/85 mmHg.
5. Glucosa basal > 110 mg/dl.

C) Criterios diagnósticos de la International Diabetes Federation (IDF) 2005.

Criterio fundamental: obesidad central, definida como cintura abdominal > 94 cm para varones y > 80 cm para mujeres de origen europeo y además 2 de cualquier otro de estos factores:

1. Triglicéridos elevados (de al menos 150 mg/dl) o tratamiento específico para esta anomalía lipídica
2. Colesterol HDL bajo (inferior a 40 mg/dl en varones e inferior a 50 mg/dl en mujeres), o tratamiento específico para esta anomalía lipídica.
3. Presión arterial elevada: sistólica de al menos 130 mmHg, diastólica de al menos 85 mmHg o tratamiento antihipertensivo en pacientes previamente diagnosticados.
4. Glucemia plasmática en ayunas elevada (de al menos 100 mg/dl) o diabetes mellitus tipo 2 previamente diagnosticada).

D) Nuevos criterios diagnósticos del síndrome metabólico (2005). Actualización de la propuesta NCEP-ATP-III.

1. Obesidad central, definida en función del grupo étnico (cintura abdominal > 94 cm para varones y > 80 cm para mujeres de origen europeo). NO es criterio

imprescindible, es un criterio más.

2. Triglicéridos elevados (de al menos 150 mg/dl) o tratamiento específico para esta anomalía lipídica.
3. Colesterol HDL bajo (inferior a 40 mg/dl en varones e inferior a 50 mg/dl en mujeres), o tratamiento específico para esta anomalía lipídica.
4. Presión arterial elevada: sistólica de al menos 130 mmHg, diastólica de al menos 85 mmHg o tratamiento antihipertensivo en pacientes previamente diagnosticado.
5. Glucemia plasmática en ayunas elevada (de al menos 100 mg/dl) o diabetes mellitus tipo 2 previamente diagnosticada.

2.2. Prevalencia

2.2.1. Prevalencia del síndrome metabólico en los estudios internacionales

Probablemente, los resultados de la prevalencia de SM sean los más llamativos de la Tercera encuesta Nacional de Salud Americana (NHANES III)³², además de haber sido el estudio pionero en advertir de la alarmante prevalencia de esta entidad. Para esta encuesta se seleccionó aleatoriamente a americanos no institucionalizados con edades comprendidas entre los 20 y 89 años, y se incluyó finalmente a más de 8.800 sujetos. La prevalencia global de SM fue del 24 %, ligeramente superior en los varones (el 24 frente al 23,4%). Aparte de relevantes diferencias interraciales, este estudio demostró que la prevalencia de SM aumenta de forma paralela con la edad y supera el 40% en más de 60 años. Además los sujetos que tenían SM mostraban mayor prevalencia de cardiopatía isquémica que los diagnosticados de DM sin SM (el 13,9 frente al 7,5 $p < 0,001$) pero mucho menor que la de los que presentaban ambas entidades (19,2%).

Análisis subsiguientes del NHANES III han demostrado que el SM se asocia independientemente con los accidentes cerebrovasculares, la microalbuminuria o la insuficiencia renal. Un análisis muy revelador fue el de 1.960 adolescentes con edades comprendidas entre los 12 y 19 años con criterios de SM adaptados para estas edades. En esta muestra se encontró que dos tercios de la población presentaban algún criterio diagnóstico de SM y que la obesidad abdominal o la glucemia basal alterada estaban presentes en cerca del 30%. La prevalencia de SM fue del 9,2% en la muestra, pero en los individuos con un índice de masa corporal superior al percentil 85, la prevalencia superaba el 31%.

De forma consecutiva, cohortes tan relevantes en la prevención cardiovascular como las de los estudios Framingham, WOSCOPS³³, *Women's Health Study*³⁴ o *San Antonio Heart Study*³⁵ han evaluado la prevalencia de SM y han encontrado prevalencias similares. Además, han corroborado la importante asociación del SM con la cardiopatía isquémica, aportando valores de riesgo relativo para la presencia de alguna complicación cardíaca entre 2 y 3.

La mayoría de estos estudios ha demostrado la asociación del SM y sus componentes con la proteína C reactiva (PCR). Concretamente, los estudios WOSCOPS y *Women's Health Study* han demostrado que los valores de PCR y el número de componentes de SM se relacionan de forma directa, de tal forma que la presencia de éstos se asocia con mayores valores de PCR. Por otra parte, los pacientes con SM muestran mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares que los que no tienen SM, independientemente de los valores de PCR; además, la presencia de SM y valores elevados de PCR (> 3 mg/l) es la asociación que confiere mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares.

Uno de los datos más relevantes, aparte de la relación con la cardiopatía isquémica, ha sido aportado por el seguimiento de las cohortes de los estudios Framingham y WOSCOPS. En ambas se demuestra que el SM es un potente predictor de la aparición de DM. Concretamente, el seguimiento durante 6 años de la cohorte del estudio WOSCOPS demostró que, en los sujetos con SM, el riesgo de desarrollar DM es casi cuatro veces superior respecto a los que no tenían SM, especialmente en los sujetos con valores elevados de PCR diagnósticos diferentes de los del ATP-III y encontró una prevalencia de SM en torno al 12%.

2.2.2. Prevalencia del síndrome metabólico en los estudios nacionales

Las ECV continúan siendo la principal causa de mortalidad en España. Además, en las últimas décadas estamos asistiendo al alarmante aumento de factores de riesgo cardiovascular, como la DM, la hipertensión arterial o la obesidad. Esto podría explicar que se empiece a constatar el aumento de la incidencia del infarto agudo de miocardio. El avance en el tratamiento de la cardiopatía isquémica ha contribuido a mejorar su supervivencia en el momento agudo y está causando el incremento de pacientes con cardiopatía isquémica crónica. El aumento de los factores de riesgo, su control inadecuado y el incremento de los pacientes con cardiopatías crónicas auguran un papel clave de las estrategias preventivas y terapéuticas en el panorama nacional.

Los datos referentes al SM no son muy extensos y se cuentan con pocos estudios de seguimiento. Uno de los primeros datos fue aportado por la Encuesta Nutricional de Canarias, en la que se incluyeron a 578 adultos con edades entre 18 y 74 años. La prevalencia del SM encontrada fue del 24,4 %, sin que se hallaran diferencias entre ambos géneros.

El Registro Nacional de SM³⁶ (Registro MESYAS: Metabolic Syndrome in Active Subjects) fue promovido por la Sección de Cardiología Preventiva de la Sociedad Española de Cardiología con la idea de analizar la prevalencia de SM en una amplia muestra española. Se decidió incluir a sujetos laboralmente activos por ser un colectivo ampliamente accesible a través de las mutuas de sus empresas y abarcar una franja de edad en la que tienen mayor incidencia las ECV.

Casi simultáneamente se dio a conocer los resultados de un estudio comparativo de pacientes con o sin cardiopatía isquémica que coincidían con los publicados en series internacionales respecto a que los pacientes con cardiopatía isquémica muestran una prevalencia de SM mucho más elevada de SM. Concretamente, en este estudio, el 41,1% de los pacientes que habían presentado un infarto de miocardio fue diagnosticado de SM.

En los primeros resultados se ha observado que, entre los 7.256 trabajadores incluidos en aquel momento, la prevalencia global de SM es del 10,2% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 9,6-10,8), la prevalencia ajustada por edad y género es del 5,8% y es significativamente superior en varones (8,7%) que en mujeres (3,0%). Todos los componentes del SM son significativamente más prevalentes en los varones, excepto el criterio de valores bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), que en las mujeres es significativamente más elevado. La prevalencia del SM aumenta de forma paralela a la edad; por debajo de los 60 años es más prevalente en los varones, pero esta diferencia no se observa en mayores de esta edad.

2.3. Fisiopatología

El SM representaría el producto final de una entidad multinosológica, que comenzaría con una interrelación entre factores genéticos, medio ambientales, estilos de vida, factores psicosociales e incluso los relacionados con estados de estrés crónico.

En los últimos años, diferentes grupos de trabajo han estudiado la asociación entre HTA, DM, dislipemia e hiperuricemia con estados hiperinsulinemia / RI⁴⁰ desencadenantes de daños tisulares compatibles con situaciones de riesgo cardiovascular.

2.3.1. La resistencia a la insulina

Se define como un estado de disminución de la respuesta celular y tisular a la hormona, en presencia de una concentración normal de insulina o como respuesta normal después de una insulinemia elevada. El hecho de que en un paciente se detecte una “resistencia a la insulina” no debe considerarse como una enfermedad, sino como una anormalidad fisiológica, que asociada a determinadas situaciones que pueden concatenarse, acabarán siendo encuadradas en alguna de las definiciones del SM.

El receptor de insulina es un heterotetrámero localizado en la membrana celular formado por dos subunidades α y dos subunidades β unidas entre sí por puentes disulfuro. La subunidad α está situada en la cara externa de la membrana y posee el dominio de unión a la insulina, la subunidad β posee actividad tirosin-cinasa intrínseca y se sitúa en la cara interna de la membrana. Cuando la insulina se une a la subunidad α se produce un cambio conformacional en el receptor que desencadena la autofosforilación de residuos tirosina (Tyr) de la subunidad β intracitoplasmática;

esta subunidad β a su vez fosforila residuos tirosina de diversos sustratos (IRS-1, IRS-2, IRS-3, etc), iniciándose una cascada de serin-treonin cinasas que median respuesta celular a la insulina (como la expresión del transportador GLUT-4 en la membrana celular, la activación de la glucólisis y la glucogenosíntesis y la inhibición de la gluconeogénesis).

2.3.2. Alteraciones del metabolismo lipídico

La dislipemia en el SM se caracteriza por elevación de TG y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), descenso de lipoproteínas de alta (HDL) y baja (LDL) densidad pequeñas y densas, lo que se ha denominado fenotipo lipoproteínico aterogénico.

El metabolismo lipídico normal incluye liberación de AGL desde los adipocitos a la sangre circulante, hacia el hígado y el músculo. En el hígado, una parte es oxidada y la mayoría reesterificada a TG. Hay un transporte continuo de AGL entre tejido adiposo e hígado; sin embargo, si el proceso de reesterificación se satura, la acumulación de TG puede conducir al hígado graso.

En presencia de RI, el hiperaflujo de AGL al hígado produce aumento de la síntesis de TG y de VLDL ricas en TG y apo B. Sin embargo en condiciones normales, la insulina inhibe la secreción de VLDL a la circulación. En el tejido adiposo y en el músculo se produce un descenso de la actividad LPL, por lo que no se aclaran los TG de las VLDL y favorece la acumulación de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y LDL. La vida media de dichas partículas se alarga, favoreciendo su exposición a la *cholesteryl ester transfer protein (CETP)*.

Los TG de las VLDL se intercambian con ésteres de colesterol en las HDL por acción de la CETP y la mayoría de dichos ésteres vuelve al hígado en forma de remanentes, una vez que se hidrolizan las VLDL por la lipoproteinlipasa (LPL).

Las HDL pequeñas son aclaradas de la circulación con mayor facilidad que sus homólogas, lo que resulta en disminución del HDL y de la apo AI (ambas antiaterogénicas).

Las LDL pequeñas y densas también son más aterogénicas por ser más tóxicas, por su mayor capacidad de penetración en la íntima y buena adherencia a los glucosaminoglicanos, y por su mayor susceptibilidad a la oxidación y su unión selectiva a los receptores basureros de los macrófagos.

El aumento de la liberación de AGL y la síntesis de TG son los puntos clave en las alteraciones lipídicas del SM, por lo que un posible aspecto terapéutico sería aumentar la sensibilidad de los adipocitos a la insulina para incrementar su capacidad de almacén de TG.

2.3.3. Resistencia a la insulina e hipertensión

La RI (figura 15) es más prevalente entre hipertensos que en la población general y muestra

una clara asociación con cifras elevadas de presión arterial, si bien esta asociación no es sencilla.

Cierto es que la RI se asocia con mayor prevalencia de HTA, pero se identifica sólo en el 50% de los pacientes con HTA esencial; no todos los pacientes con RI desarrollan HTA y no en todas las razas.

Una gran mayoría de autores defiende que la RI induce daño vascular e HTA. Pero, por otra parte, algunos estudios sugieren que la hipertensión no está fuertemente ligada al SM o que su asociación es casual. Por último, se ha propuesto que la disfunción endotelial y la HTA consecuente son los agentes protagonistas en la génesis de la RI.

Las mayores evidencias apuntan a que aunque en la hipertensión secundaria no está presente la RI, sí lo está en hijos normotensos de pacientes hipertensos, lo que apunta a que la hipertensión es consecuencia y no causa. Pero la relación causal es discutida, pues aunque la hiperinsulinemia incrementa el riesgo de hipertensión futura, los pacientes con insulinomas no tienden a presentar hipertensión.

Los primeros mecanismos sugeridos por los que la hiperinsulinemia produce elevación de la presión arterial son el aumento de reabsorción renal de sodio, el incremento de la actividad nerviosa simpática, las modificaciones del transporte iónico de membrana celular y la hiperplasia de las células de músculo liso de la pared vascular. La insulina potencia el papel del Na^+ de la dieta en la elevación de cifras de presión arterial, aumenta la respuesta a la angiotensina II y facilita la acumulación de calcio intracelular. La insulina tiene efectos presores a través de una estimulación del sistema nervioso simpático y la facilitación de la absorción renal de sodio. Provoca un incremento de la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal renal. Asimismo, la insulina puede condicionar una elevación de la presión arterial por diferentes mecanismos.

La insulina también activa el sistema nervioso simpático por hiperreactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, con aumento del intercambio Na^+/H^+ y un incremento de la reabsorción tubular de Na^+ .

Estos primeros 2 mecanismos pueden no ser la única explicación para el incremento de la prevalencia de HTA en pacientes con RI e hiperinsulinismo, aunque contribuyen a ello.

La insulina también provoca una alteración de los cationes intracelulares: son numerosos los mecanismos de transporte iónico a través de la membrana que están regulados por la insulina: estimula la bomba Na^+/K^+ -ATPasa (causante del mantenimiento del balance normal del K^+ intracelular y extracelular) y también regula la bomba Ca^{++} ATPasa (que mantiene el Ca^{++} intracelular). Si esta bomba es resistente a la acción de la insulina, aumenta el Ca^{++} intracelular y se desencadena hiperreactividad vascular e HTA. Tiene efecto directo sobre la resistencia vascular

periférica, con una respuesta exagerada a los agonistas de la angiotensina II y la noradrenalina, con alteración de los mecanismos que controlan el Ca^{++} libre, lo que conlleva un aumento de la contracción de la fibra vascular lisa.

La insulina tiene acciones vasomotrices, pero su carácter ha sido debatido y es de difícil comprobación: la infusión de insulina sistémica con glucosa para evitar hipoglucemias produce vasodilatación en los miembros, mientras que la infusión local aislada apenas tiene efecto. El hecho es que la insulina produce vasodilatación local, en especial en el músculo esquelético, dependiente de la captación de glucosa que provoca, por lo que cabe deducir que las acciones metabólicas y vasculares de la insulina están acopladas funcionalmente.

Por la acción mitogénica de la insulina (a través del protooncógeno *c-myc* por medio de receptores del factor de crecimiento 1-insulina like (IGF-1) se induce proliferación de las células vasculares de los músculos lisos y modificación del transporte de iones a través de las membranas celulares que incrementan los valores citosólicos de calcio. La insulina parece causar vasodilatación, al menos en parte, mediante la estimulación de la producción endotelial de óxido nítrico. La sensibilidad corporal total a la insulina y la producción endotelial basal de óxido nítrico presentan correlación en voluntarios sanos.

En los estados de RI se comprueba que la ausencia de dilatación mediada por insulina no es la que condiciona su escaso efecto metabólico en el músculo esquelético, dado que una vasodilatación farmacológica independiente del endotelio no mejora la captación de glucosa. Por otra parte, en ratas insulinoresistentes se demuestra una vasoconstricción por endotelina aumentada que contrarresta la respuesta vasodilatadora normal a la insulina. La señalización intracelular de la acción de la insulina depende de dos cascadas principalmente: una vía relacionada con el metabolismo intermediario y la otra con el control de los procesos de crecimiento y la mitosis. La regulación de ambas vías puede estar dissociada. En efecto, algunos datos sugieren que en la DM se altera la vía de regulación del metabolismo intermediario, pero no la de control del ciclo celular. La integridad de la vía de señal de la insulina, reguladora del metabolismo celular de la glucosa, debe encontrarse íntegra para garantizar las acciones vasodilatadoras de la insulina. De esa manera, la resistencia primaria a la insulina, cuando ocurre en las células endoteliales, puede contribuir a la disfunción vascular.

Hay una relación entre la RI y las concentraciones plasmáticas de dimetil-arginina asimétrica, que es un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa. Ambos parámetros se modifican favorablemente con la administración de un fármaco sensibilizante a la insulina. La dimetil-arginina asimétrica puede contribuir a la disfunción endotelial presente en la insulinoresistencia.

En el sujeto sano, los efectos presor y vasodilatador se compensan, por lo que la infusión

crónica de insulina apenas modifica la presión arterial. En estados fisiopatológicos como la obesidad, el equilibrio puede romperse al incrementarse la activación simpática en respuesta a la hiperinsulinemia y disminuir la vasodilatación mediada por insulina (resistencia vascular a la insulina).

No está totalmente demostrado que la desaparición de la vasodilatación inducida por la insulina contribuya a la hipertensión en los estados resistentes a la insulina mediante un aumento de la resistencia vascular periférica. En la HTA desaparece la vasodilatación inducida por la insulina administrada en dosis suprafisiológicas, lo que no implica que con los valores de acción de insulina normales, sus variaciones modifiquen significativamente las resistencias vasculares periféricas. Todo parece apuntar hacia el hecho de que la RI deteriora la función endotelial y que es esta alteración la que conduce a la HTA, por desequilibrar el «tono» endotelial hacia la vasoconstricción. Los efectos presores de la hiperinsulinemia, que contribuirían entre otros a elevar la presión arterial, no se ven compensados por los múltiples efectores vasodilatadores dependientes del endotelio, entre los cuales se encuentra la propia insulina.

Contrariamente a estos razonamientos, se han formulado teorías en las que, a partir de la hipertensión o de la disfunción endotelial, el aumento de la resistencia vascular periférica crea un estado resistente a la insulina. La disminución del flujo sanguíneo a los lechos capilares nutricios podría desembocar en RI mediante la reducción del suministro de sustrato a los tejidos diana.

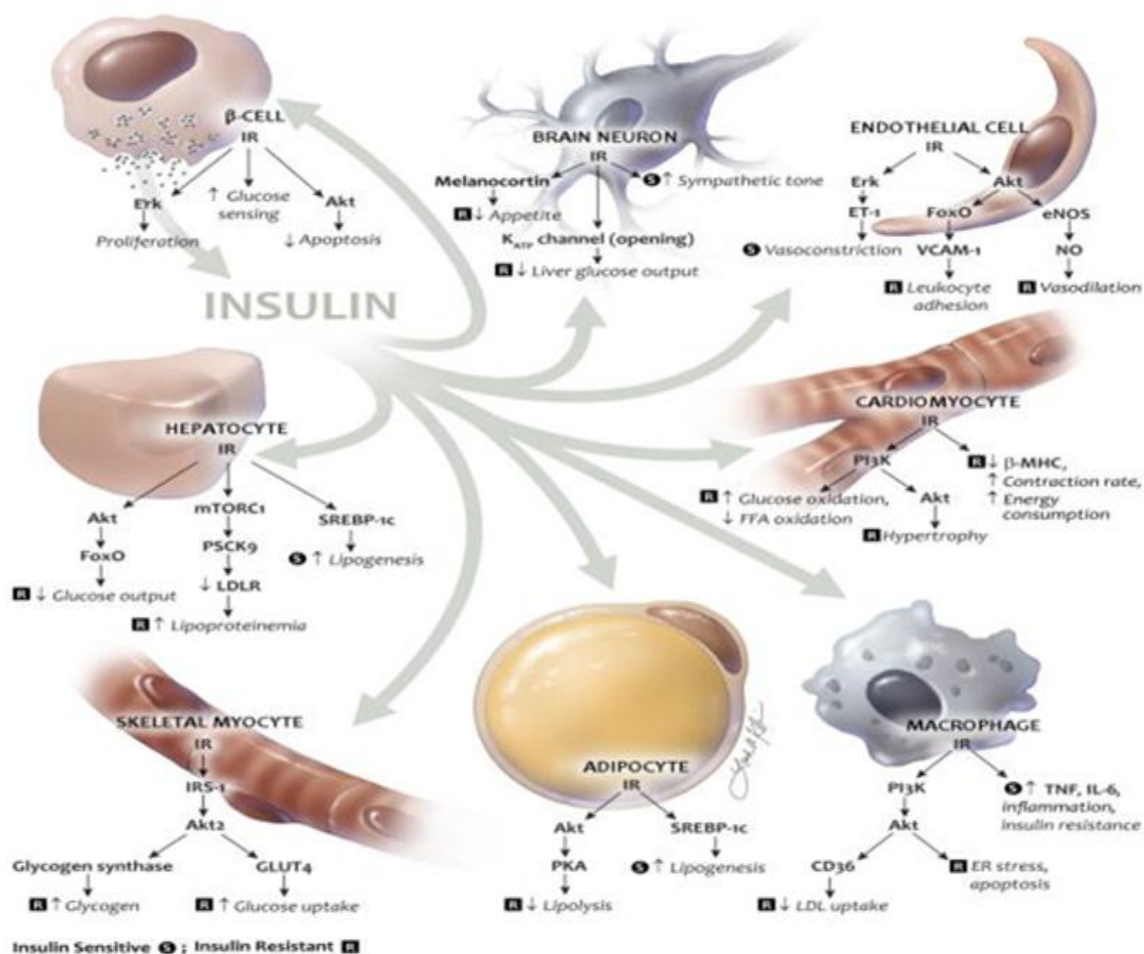


Figura 15. Mecanismos moleculares de la insulina en el síndrome metabólico

IR indicates insulin receptor; LDLR, low-density receptor; MHC, myosin heavy chain; mTORC1, mammalian target of rapamycin complex 1; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; PKA, protein kinase A; TNF, tumor necrosis factor- α ; IRS-1, insulin receptor substrate-1; SREBP-1c, sterol regulatory element binding protein-1c; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1; FoxO, Forkhead box, class O; IL, interleukin-6; P13K, phosphatidylinositol 3-kinases; ER, endoplasmic reticulum. Original artwork by Leah A. Klein.

2.3.4. Intolerancia a la glucosa³⁹

Los defectos de la acción de la insulina provocan incapacidad de la hormona para suprimir la producción de glucosa por el hígado y el riñón, además de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en tejidos sensibles a la insulina.

En las células pancreáticas, la RI es secundaria a la modificación de las señales de secreción de insulina por los ácidos grasos. Aunque los AGL pueden estimular la secreción de insulina, si su concentración es excesiva pueden provocar disminución de la secreción de insulina por diversos mecanismos lipotóxicos y favorecer la diabetes.

2.3.5. El papel de la inflamación

El tejido adiposo secreta multitud de hormonas relacionadas con el control de la saciedad y la RI: la adiponectina es inversamente proporcional al grado de RI y la resistina, directamente proporcional. La adiponectina es una citocina antiinflamatoria que se produce de manera exclusiva en los adipocitos. En el hígado inhibe la expresión de las enzimas gluconeogénicas y disminuye la producción de glucosa endógena.

La leptina interviene en el control de la saciedad en el diencéfalo y su defecto produce hiperfagia y obesidad. Los valores de leptina están elevados en los obesos con SM, lo que podría implicar un defecto de su actividad. El resto de mediadores producidos por los adipocitos (TNF- α , IL-6, etc.) están en relación con la presencia de un ambiente inflamatorio crónico que contribuye a la disfunción endotelial. Estas evidencias derivan en parte de los monocitos que residen en el tejido adiposo.

2.3.6. La aterosclerosis³⁹

La aterosclerosis es la consecuencia patológica primaria del SM y está relacionada con diferentes aspectos del síndrome que se esquematizan a continuación.

Las lipoproteínas que se asocian con incremento del riesgo de arteriosclerosis son las LDL elevadas, las HDL bajas y elevación de lipoproteína A y la hipertrigliceridemia. La presencia de partículas LDL pequeñas y densas típica del SM también supone mayor riesgo. La función patogénica de las LDL se ve facilitada por el hecho de que la íntima está flanqueada por dos barreras permeables (el endotelio y la túnica media). Además, la ausencia de vasos linfáticos aumenta la permanencia de las LDL en dicho espacio, lo que implica su fácil degradación y oxidación. Los macrófagos pueden sobrepasar su capacidad de limpieza ante un flujo masivo de este tipo de LDL degradadas.

La hipertensión causa engrosamiento, tanto de la íntima como de la capa media, contribuyendo a la arteriosclerosis. El músculo liso de las arterias de los hipertensos responde de forma supranormal a la tensión de la pared, causando hipertrofia e hiperplasia o aumentando la producción de colágeno y elastina.

Los estudio anatomopatológicos han revelado que la aparición de lesiones *core* ocurre solamente en arterias que sobrepasan un umbral de grosor intimal al que contribuye, como se sabe, la hipertensión.

La hiperglucemia es la causante de las complicaciones microvasculares de la diabetes a través de los productos finales de glucosilación, que provocan formación de radicales libres de oxígeno cuando reaccionan con el oxígeno molecular. También estos productos podrían favorecer la arteriosclerosis (complicación macrovascular), aunque no hay las mismas evidencias

fisiopatológicas ni epidemiológicas.

Por otro lado, el estado inflamatorio asociado al SM también tiene importantes repercusiones en cuanto a la aterosclerosis. En los últimos años se ha estudiado la implicación de mecanismos inflamatorios en la aterosclerosis y también su influencia en el estado inflamatorio general. Se considera que muchos de los factores de riesgo cardiovascular están relacionados con inflamación crónica. Incluso se ha propuesto la leucocitosis como marcador inespecífico de inflamación crónica, que favorecería estados protrombóticos y efectos vasculares nocivos, como modificaciones de la hemorreología, incremento de radicales superóxido, aumento de la mieloperoxidasa y aceleración de la aterosclerosis por una mayor oxidación de partículas de LDL y HDL.

La evidencia de que los valores de proteína C reactiva (PCR) ⁴³ son un predictor de arteriosclerosis potente también confirma esta relación. Este marcador de la respuesta inflamatoria se relaciona con otros (IL-6, IL-1 y TNF- α). Algunas de estas citocinas son producidas por adipocitos y se encuentran elevadas en individuos obesos, de ahí otra vía de influencia del SM en la aterosclerosis.

Finalmente, el endotelio arterial que regula el tono muscular y constituye una barrera permeable a los componentes sanguíneos actúa como transductor en la respuesta inflamatoria de la aterosclerosis. Tanto en la DM como en los individuos con aumento de AGL, la disfunción endotelial se ha documentado desde hace años. Sin embargo, la relación de la RI o la hipertrigliceridemia basal con la disfunción endotelial es controvertida, ya que sólo se ha demostrado en adultos jóvenes sanos.

2.4. Manifestaciones clínicas

En los últimos años, el SM ha causado una auténtica revolución en la estratificación del riesgo vascular y ha pasado a ser uno de los conceptos más utilizados en el área de ciencias de la salud. Describe la agrupación en un individuo de varios trastornos muy prevalentes en el mundo occidental, que son factores de riesgo de ECV y DM. Los dos mecanismos subyacentes al SM son la adiposidad abdominal y la resistencia a la insulina. Los factores que lo exacerban son la edad, los condicionantes genéticos y un estilo de vida inadecuado, en el que se incluye la inactividad física y el consumo de alimentos hipercalóricos y ricos en grasas saturadas, hidratos de carbono concentrados y sal. La concomitancia de estas alteraciones metabólicas es más frecuente de lo que se esperaría por mera casualidad y su agrupación añade riesgo cardiovascular más allá del que aporta cada uno de los factores por separado.

Hay numerosas definiciones del SM. Aunque todas las clasificaciones incluyen los componentes esenciales del síndrome, difieren en los detalles o en la inclusión de componentes difícilmente mensurables. Las dos más usadas, muy parecidas entre sí, son la de la IDF³¹ y la última

revisión de la clasificación conocida como ATP-III³⁰

Los factores de riesgo que componen el SM son la dislipemia aterógena⁴⁴, la HTA, las disglucosis y la exacerbación de la inflamación y la trombosis. Es decir, salvo el tabaquismo, los antecedentes familiares y la edad, todos los factores de riesgo principales clásicos. La dislipemia aterógena incluye el aumento de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B y de los triglicéridos, mayor número de partículas lipoproteínicas de baja densidad (LDL) pequeñas (con mayor contenido de colesterol aterogénico) y bajas concentraciones de HDL. Aunque no se incluyen en la definición de SM, en ocasiones pueden ser útiles otros marcadores biológicos, como los relacionados con el tejido adiposo (porcentaje de grasa abdominal en los estudios de tomografía digital, cociente leptina/adiponectina), otros marcadores de dislipemia (apolipoproteína B o tamaño de las LDL), disfunción endotelial (medida por la respuesta vasodilatadora en la arteria humeral), marcadores de inflamación (proteína C reactiva) o marcadores de trombosis (fibrinógeno e inhibidor del activador del plasminógeno 1)

2.4.1. Obesidad^{37,39}

Hasta finales del siglo XX se creía que la función del tejido adiposo consistía en la reserva pasiva de energía. Sin embargo, innumerables estudios nos han revelado que la verdadera fisiología de este tejido manifiesta una importante actividad endocrina y metabólica. El tejido adiposo puede llegar a disponer de un número ilimitado de adipocitos y una importante matriz endotelial, producto de su rica vascularización. Cada uno de los adipocitos, así como su estroma vascular, sintetizan péptidos, denominados adipoquinas que actúan tanto a nivel central como periférico, y disponen de receptores para hormonas sintetizadas en otros ejes endocrinos.

Las medidas antropométricas usadas comúnmente para determinar el grado de obesidad son: el índice de masa corporal “IMC” (indicador de obesidad general), perímetro abdominal y ratio cintura / cadera; siendo estos últimos, marcadores de obesidad central o abdominal.

El tipo de obesidad es un determinante importante en la aparición de riesgos metabólicos y cardiovasculares. La obesidad tipo androide, desarrollada sobre el perímetro de cintura, se contrapone a la obesidad femenina, desarrollada fundamentalmente sobre las caderas, por ello la medida del perímetro de cintura abdominal es más útil que el índice de masa corporal.

La relación entre estos indicadores de obesidad y factores de riesgo cardiovascular (FRC) como la dislipemia, DM e HTA ha sido estudiada en los últimos años en diferentes grupos étnicos. Los resultados muestran una mayor relación entre los FRC con la obesidad central (perímetro abdominal) o ratio cintura / cadera que con el índice de masa corporal.

La obesidad es una enfermedad crónica definida por un índice de masa corporal (IMC)⁴⁹ superior a 30 kg/m². Su prevalencia está creciendo en adultos y niños, y ha sido descrita por la

OMS como una epidemia mundial con una estimación de 500 millones de adultos obesos y 1,5 billones de adultos con sobrepeso. La obesidad se asocia con un creciente aumento de mortalidad y un descenso en la esperanza de vida de 20 años. Considerada como un estado crónico de bajo grado de inflamación, la obesidad ha sido asociada con complicaciones como la diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular, hipertensión, osteoartritis, problemas psicosociales, etc. La obesidad también ha sido asociada con varios tipos de cáncer (colon, endometrio, riñón, esófago, estómago, etc.) y junto con la RI representa un factor de riesgo para padecer un hepatocarcinoma.

La obesidad se define como un exceso de adiposidad corporal. Por razones prácticas, el peso corporal se ha utilizado como medida indirecta del grado de adiposidad, que no es fácil de medir con las pruebas habituales. En la década de los años ochenta se introdujo el concepto de IMC y se delimitaron los puntos de corte para definir el sobrepeso y la obesidad en mujeres y varones adultos. Posteriormente se añadieron los mismos valores para los niños y adolescentes.

Con independencia de que aisladamente las cifras de IMC altas se asocian con perfiles de riesgo adversos de morbilidad y mortalidad, en especial relación con la DM y la ECV aterotrombótica, dentro del concepto de obesidad se han descrito algunos subtipos que complementan la relación aparente dosis-respuesta que existe entre el IMC y sus consecuencias para la salud. Los más clásicos son los que corresponden a la obesidad androide (abdominal) y la ginoide (tren inferior). Otros, menos conocidos, también son de interés. Así, se ha observado la existencia de un fenotipo correspondiente a individuos con peso normal pero metabólicamente obesos (en inglés, *metabolically obese normal-weight* [MONW]); es decir, tienen un IMC normal pero presentan las alteraciones típicas de los pacientes obesos: resistencia a la insulina, adiposidad central, bajas cifras de cHDL y elevadas concentraciones de TG, así como HTA. Al mismo tiempo, existen los que se han denominado obesos metabólicamente sanos (*metabolically healthy obese* [MHO])⁴⁵. Estos individuos tienen IMC > 30, pero ninguna de las alteraciones metabólicas típicas de los individuos obesos.

Estos dos subtipos «paradójicos» llevaron a que en las últimas dos décadas se realizaran varios estudios de caracterización metabólica y cuantificación del tejido adiposo visceral en contraposición al subcutáneo. Dichos estudios han puesto de manifiesto que la cantidad de tejido adiposo visceral se correlaciona de manera directa, tanto en varones como en mujeres, con un perfil de riesgo metabólico gravemente alterado, que precede al desarrollo de DM y ECV. Por lo tanto, aunque es cierto que la obesidad incrementa el riesgo de enfermedades crónicas, parece claro que son los pacientes con obesidad visceral los que forman el subgrupo de individuos con las alteraciones más graves del metabolismo. Así, se ha demostrado que la acumulación regional de grasa en los depósitos viscerales es factor predictivo de riesgo cardiovascular más fiable que la cantidad total de grasa corporal. El estudio multinacional de casos y controles INTERHEART⁴⁶

confirmó la importancia de la adiposidad, en particular de la adiposidad abdominal, como FR de infarto agudo de miocardio.

Hay una estrecha correlación de la obesidad abdominal y los FR que definen el SM, especialmente la hipertrigliceridemia, así como entre la obesidad y la RI.

Algunos autores⁴⁷, consideran que el almacenamiento disfuncional de energía del obeso es el punto clave para el desarrollo del SM. Según esta teoría, la RI es consecuencia de alteraciones en el procesado y almacenamiento de ácidos grasos y TG (moléculas básicas de reserva energética).

La tendencia fisiológica es el almacén de TG en adipocitos pequeños periféricos, pero cuando la capacidad de estas células se sobrepasa, se acumulan en el músculo y causan RI de dichos tejidos.

El aumento del tejido adiposo intraabdominal o visceral provoca un aumento del flujo de AGL hacia la circulación esplácnica, mientras que los derivados del tejido subcutáneo evitan el paso hepático y sus consecuencias (aumento de la producción de glucosa, síntesis de lípidos y secreción de proteínas protrombóticas).

Los síndromes lipodistróficos constituyen un buen ejemplo de las consecuencias de la incapacidad de almacén del exceso de TG en los depósitos fisiológicos. Como consecuencia, en estos individuos se producen hipertrigliceridemias graves, hígado graso y DM. Del mismo modo ocurre en los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en tratamiento con inhibidores de la proteasa, que muestran algunas características del SM.

La obesidad es FR de aterosclerosis merced a múltiples mecanismos. La RI, su vínculo común con el SM, genera disglucosis, dislipemia, HTA, disfunción endotelial e inflamación a través de un desequilibrio en las citocinas: se segregan en exceso las dañinas (interleucinas 6 y 18, TNF α y leptina entre las más importantes) y en cantidad escasa las protectoras (adiponectina).

La adiposidad central³⁷, una de las características principales del SM, es la base de la teoría portal/visceral, la cual formula que el aumento de adiposidad, particularmente en depósitos viscerales, lleva al aumento del flujo de AGL y a la inhibición de la acción de la insulina. La gran cantidad de ácidos grasos no esterificados reduce la utilización de glucosa por el músculo esquelético, estimula la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad y glucosa y potencia la secreción aguda de insulina estimulada por la glucosa. El efecto lipotóxico en las células beta pancreáticas por los AGL a largo plazo podría ser parte del nexo entre la obesidad, la RI y el desarrollo de DM. Sin embargo, la teoría portal ha sido puesta en cuarentena y hay datos de que tal modelo no es capaz de explicar por sí solo todas las anomalías metabólicas presentes en individuos con obesidad abdominal.

2.4.2. Dislipemias

Las alteraciones del metabolismo de los lípidos en el síndrome metabólico se caracterizan por un incremento de los niveles de triglicéridos, disminución de la fracción HDL del colesterol y alteraciones cualitativas en las moléculas de cLDL.

El control de la lipogénesis en los adipocitos está regulado entre otros, por las catecolaminas y por la insulina. Las catecolaminas tienen un efecto lipolítico más acentuado sobre el tejido adiposo visceral, que sobre el subcutáneo. La insulina controla la disponibilidad de los ácidos grasos libres, regulando la actividad de la lipoproteína lipasa.

En el desarrollo de un SM, los niveles incrementados de AGL (procedentes principalmente de la lipólisis en tejido adiposo llevada a cabo por la lipasa hormonosensible), facilita a nivel hepático la síntesis de VLDL provocando hipertrigliceridemia, así como la neoglucogénesis (hiperglucemia); por otra parte, la resistencia a la insulina o la falta de acción de ésta hormona reduce la actividad de la enzima lipoproteína lipasa que es la reguladora de la hidrólisis de los triglicéridos de las VLDL, los triglicéridos ni son degradados ni almacenados, por lo que se produce un incremento en los niveles plasmáticos.

2.4.3. Metabolismo de los glúcidos

La insulina debe considerarse como una hormona anabólica, ya que posibilita la entrada de glucosa en los tejidos, favorece la síntesis de glucógeno hepático, bloquea la glucogenólisis e inhibe la lipólisis.

La homeostasis del metabolismo de los glúcidos depende de la capacidad de secretar insulina, de la capacidad de la insulina para inhibir la producción de glucosa y mejorar su aprovechamiento periférico y de la capacidad de la glucosa de penetrar en las células aún en ausencia de insulina. La cuantificación de la RI se realiza por métodos indirectos, basados en los niveles de glucemia e insulina en ayunas o tras sobrecarga oral de glucosa. También se puede utilizar el índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*)^{47, 48}: $\text{insulina en ayunas } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucemia en ayunas (mmol/L)} / 22,5$ (expresa fundamentalmente la sensibilidad hepática a la insulina).

2.4.4. Hipertensión arterial

En todas las definiciones se incluye la HTA como uno de los criterios diagnósticos del SM, incluso autores pioneros en el concepto de SM, como el propio Reaven²⁷ se postulan en el sentido que una HTA en un síndrome metabólico sería consecuencia de la RI, basándose en que hay alteraciones metabólicas que no se evidencian en formas de HTA secundarias: las alteraciones metabólicas no desaparecen controlando la PA, e incluso algunos tratamientos antihipertensivos pueden empeorarlas.

La obesidad, RI, HTA y enfermedad vascular periférica de origen aterosclerótico están íntimamente asociadas con un estado inflamatorio crónico de bajo grado y con disfunción endotelial.

En relación a la HTA, la hiperinsulinemia aumenta la reabsorción de sodio a nivel renal, y sobre todo provoca un desequilibrio en el balance óxido nítrico (NO) / endotelina I (ET-1) en las células del endotelio vascular propiciando disfunción endotelial, se estimula la producción de endotelina tipo I capaz de inducir respuestas vasoconstrictoras, lo que determinaría un estado de resistencia vascular periférica, mecanismo íntimamente relacionado con la HTA. Además, los efectos antiinflamatorios y antitrombóticos dependientes del óxido nítrico se suprimen y se estimula la expresión de moléculas de adhesión en las células del endotelio vascular (VCAM-1) y E-selectina implicadas en el proceso de aterogénesis.

Las alteraciones a nivel renal en el SM se pueden detectar a partir de la presencia de microalbuminuria o por disminución en los índices de filtrado glomerular calculado a partir de ecuaciones.

Otras citocinas relacionadas con la HTA son el angiotensinógeno (precursor de la angiotensina II) y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Si bien el hígado es la principal fuente de secreción de angiotensinógeno, en sujetos obesos el tejido adiposo también lo produce en cantidades significativas, favoreciendo la hipertensión. Así mismo el PAI-1, que es una proteasa que inhibe al activador del plasminógeno, procede del estroma vascular y de los adipocitos de la grasa visceral, en una parte importante de sus concentraciones en plasma. La fibrinólisis está regulada por mecanismos activadores e inhibidores, siendo el plasminógeno el péptido que inicia la fibrinólisis, por lo que un incremento de su inhibidor aumentaría el riesgo trombótico.

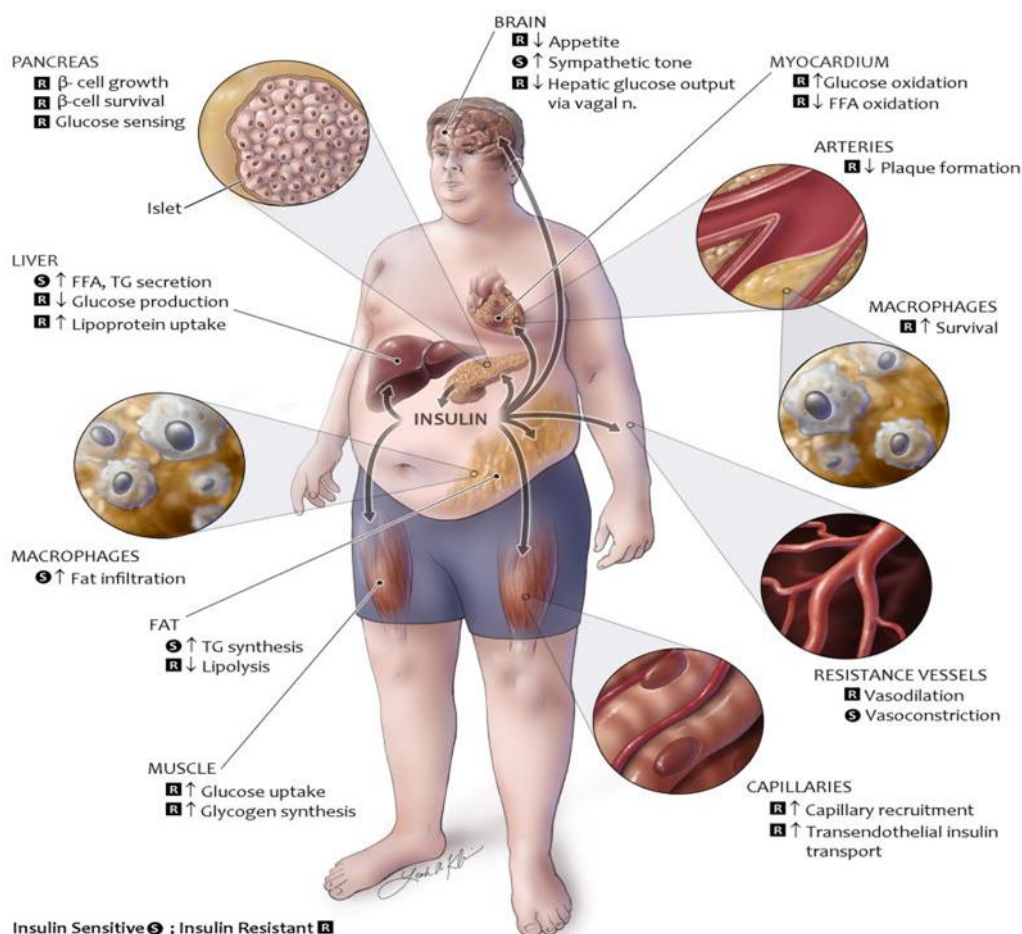


Figura 16. Efectos de la insulina en el síndrome metabólico⁴¹.

3. Pruebas diagnósticas de la esteatosis hepática

3.1. Valoración clínica y analítica

La EHGNA es una manifestación hepática del síndrome metabólico, que incluye obesidad central, junto con otros componentes. Más del 80% de los pacientes con EHGNA son obesos, y sólo un 16 % de los individuos tienen un IMC normal y ningún factor de riesgo cardiovascular.

La EHGNA tradicionalmente se pensaba que era más prevalente en mujeres, aunque diferentes estudios reflejan distintos resultados. Los pacientes afectados son de 40-60 años y tienen a menudo sobrepeso y obesidad. La mayoría de los pacientes con EHGNA son clínicamente asintomáticos, aunque algunos presentan fatiga, dispepsia, dolor hipocondrio derecho y hepatoesplenomegalia. La exploración física de pacientes con EHGNA debería incluir de rutina las medidas antropométricas: IMC y perímetro abdominal.

Elevación de enzimas hepáticas se detecta en aproximadamente el 20% de los pacientes con EHGNA. Los niveles de Aspartato aminotransferasa (AST/GOT) y alanino aminotransferasa

(ALT/GPT) pueden ser normales o moderadamente elevados (1,5-2 veces por encima del límite normal) con una relación AST/ALT < 1 , teniendo en cuenta que estas enzimas son unos pobres marcadores de hígado graso. En un estudio realizado por Marchenise et al⁵⁷, donde incluían a 799 sujetos obesos, los niveles de ALT y AST se incrementaban, según crecía el grado de obesidad y sólo el 21% excedió el límite alto de los valores normales. Además, los niveles de fosfatasa alcalina y gammaglutitranseptidasa / (GGT), pueden variar, independientemente del IMC. Stranges et al¹³³, también concluyeron que el IMC no es un indicador reproducible, y encontraron que la obesidad abdominal era consistentemente un mejor indicador de los niveles de ALT y GGT y el hígado graso.

Los enzimas hepáticos normalmente no discriminan entre esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis, aunque un descenso de albúmina y descenso de recuento de plaquetas, aumento del cociente GOT/GPT a menudo indican cirrosis. Es importante apreciar que EHGNA es la causa más probable de elevación de transaminasas en una persona con otra posible enfermedad hepática. Por tanto se necesitan más pruebas para clarificar si esos cambios son debidos a la esteatosis o a otra enfermedad hepática subyacente. Se necesitan biomarcadores que discriminen entre esteatohepatitis y esteatosis. Se sugiere que PCR específica pueda valorarlo pero no ha sido confirmado. La ferritina sérica está elevada en aproximadamente el 60% de los pacientes con EHNA, probablemente refleja el daño al hepatocito y la inflamación hepática con un incremento de las reservas de hierro hepáticas.

Así, aunque el posible papel del hierro en la exarcebación de EHGNA ha sido debatido, el peso de la evidencia está en contra de esto: algunos estudios muestran una débil relación con hemocromatosis y la mutación C282Y¹³⁴.

3.2. Ecografía hepática

El hígado es una víscera sólida, voluminosa, fácilmente visible en la ecografía, localizada por detrás del reborde costal y por debajo del diafragma. Se extiende desde el hipocondrio derecho hasta el epigastrio. El hígado es asiento de numerosas enfermedades, primarias o secundarias, y debido a su densidad homogénea, permite la visualización de estructuras más posteriores situadas en el retroperitoneo e incluso a su través se pueden obtener imágenes del corazón, utilizando la vía subcostal⁵⁰.

Desde un punto de vista funcional el hígado se divide en 3 lóbulos: lóbulo hepático derecho (LHD), lóbulo hepático izquierdo (LHI) y lóbulo caudado (LC). La cisura lobar principal separa el LHD del LHI y pasa a través de la fosa vesicular hasta la vena cava inferior (VCI). El LC es posterior, su cara inferior limita directamente con la vena y su cara superior con el ligamento venoso⁵¹.

3.2.1. Técnica

Para la exploración del hígado se utiliza una sonda cóvex de baja frecuencia (2,5-5 MHz). Con el paciente en decúbito supino se deberá conocer la localización hepática y sus relaciones. Tanto en los cortes transversales como longitudinales, anterior a él se observará la piel, el tejido celular subcutáneo, músculos rectos del abdomen, el diafragma y más cefálico y posterior el pulmón derecho y el corazón. El resto de estructuras intrabdominales se verán posteriores al hígado.

Para la evaluación ecográfica del hígado se harán cortes longitudinales desde la línea media hacia la zona lateral derecha del cuadrante superior derecho del abdomen. Los cortes se realizarán siguiendo el borde costal aunque en ocasiones, en pacientes muy obesos o cuando existe mucho aire en la cavidad abdominal deberemos utilizar la vía intercostal para su mejor visión. Al estar localizado el hígado por debajo de la parrilla costal puede resultar muy útil solicitar al paciente una inspiración profunda o Valsalva mantenidos para que el descenso del diafragma nos facilite su visualización.

Para completar la exploración realizaremos cortes transversales, perpendiculares a la línea sagital, y cortes oblicuos, comenzando en epigastrio. Con mínimas variaciones en el desplazamiento del transductor, conseguiremos visualizar el LHI, pedículo hepático, venas suprahepáticas y sistema excretor biliar. Debemos explorar el hígado en su totalidad y comprobar que se visualiza todo su contorno, desde la punta del LHI a nivel lateral izquierdo de epigastrio hasta la punta inferoposterior del LHD y todo el contorno yuxtadiafragmático.

3.2.2. Valoración ecográfica de hígado normal

El hígado normal presenta una ecoestructura homogénea (similar a la del bazo y algo mayor que la corteza del riñón). En su interior se observan pequeñas áreas anecoicas, redondeadas o lineales, correspondientes a las venas. Las venas pertenecientes al sistema porta tienen “pared ecogénica”, al estar rodeadas de tejido colágeno, mientras que las venas suprahepáticas y sus ramas no. Aunque la principal característica que permite diferenciarlas es la ecogenicidad de la pared, también podemos diferenciar vasos suprahepáticos y portales por su dirección. La ramificación portal es fundamentalmente horizontal y apunta hacia el hilio hepático aumentando los vasos de diámetro al acercarse a éste, mientras que las venas suprahepáticas presentan una ramificación fundamentalmente vertical, orientadas hacia VCI, aumentando su diámetro al dirigirse a ésta.

Ecográficamente se puede ver la vena porta a nivel de hilio hepático con un diámetro a ese nivel que no debe superar los 11-12 mm. A nivel intrahepático se pueden ver sus dos ramas, una derecha posterior y caudal, y la izquierda anterior y craneal. Tanto la derecha como la izquierda dan a su vez dos ramas que se dirigen a los segmentos hepáticos correspondientes. A excepción de la

porción ascendente de la rama portal izquierda, que es intersegmentaria, el resto de las ramas portales presenta una localización intrasegmentaria.

La vena porta transporta sangre parcialmente oxigenada, aportando más de la mitad de los requerimientos de oxígeno de los hepatocitos. El resto es aportado por la arteria hepática que, junto con las ramas de la vía biliar, acompañan a las ramas portales en lo que se denomina tríada portal.

Ecográficamente, en condiciones normales, la arteria hepática es difícil de valorar: en hilio se observa la vena porta y por encima y paralela a ella la vía biliar principal, ambas como estructuras tubulares sonoluscentes; entre ambas se observa una formación redondeada sonoluscente que corresponde a la arteria hepática, su rama derecha. Es posible también observarlas en cortes transversales con una imagen de "cabeza de Mickey Mouse", donde la cara corresponde a la vena porta, la oreja medial con respecto a ella es la arteria hepática, y la oreja lateral corresponde a la vía biliar.

La sangre que perfunde el parénquima hepático es recogida por venas hepáticas, visualizándose éstas como estructuras sonoluscentes que se dirigen hacia la vertiente anterior de la VCI justo por debajo del diafragma. Estas venas hepáticas o suprahepáticas principales son tres: derecha, media e izquierda, y su localización es intersegmentaria.

Tras el nacimiento, la vena umbilical se atrofia y oblitera formando el ligamento redondo, que ecográficamente se corresponde con una formación ecogénica situada en el lóbulo izquierdo, que en cortes transversales aparece como una estructura redondeada, hiperecoica, situada entre el segmento lateral y el medial del lóbulo izquierdo. Si no se conoce su localización se puede pensar en un nódulo sólido o en una calcificación en parénquima. En el corte longitudinal muestra una morfología lineal que desde la porta izquierda se dirige a la superficie hepática.

Las cisuras aparecen como formaciones lineales ecogénicas. La más importante es la del ligamento venoso, que se sitúa entre el lóbulo caudado y el lóbulo izquierdo (segmento lateral). Es una referencia fundamental para la localización del lóbulo caudado. La cisura principal se extiende desde fosa vesicular hacia hilio y es un referente para la división hepática en lóbulo derecho y lóbulo izquierdo.

La forma del hígado está condicionada por las estructuras que lo rodean: diafragma, riñón derecho (RD), vesícula biliar, etc. a cuya morfología se adapta, así, su cara anterior es plana o ligeramente convexa, la cara diafragmática es convexa, mientras que la cara posterior cóncava se adapta a la morfología de RD, de VCI, etc. Esta morfología tan característica hace que los bordes hepáticos formen ángulos agudos en LHD y en lóbulo izquierdo LHI; es importante conocer esta morfología pues su modificación puede ser signo indirecto de crecimiento o de ocupación del parénquima hepático (figura 17).

Los límites hepáticos son siempre regulares y bien definidos y su modificación indica alteración hepática. La medida más utilizada y fiable es el diámetro longitudinal máximo obtenido en línea medioclavicular, que no debe sobrepasar los 150 mm, medida desde cúpula hasta borde inferior. Se utiliza también como valor el diámetro antero-posterior de LHI, que en cortes transversales no debe ser superior a 50 mm.

Dentro de lo dinámico que debe ser el estudio ecográfico se pueden valorar «signos indirectos» de hepatomegalia, que aunque subjetivos poseen valor:

- Extensión del borde inferior de LHD por debajo del nivel correspondiente a polo inferior de riñón derecho.
- La vena suprahepática media se sitúa en la cisura lobar principal dividiendo el hígado en dos lóbulos: el LHD y el LHI.
- La vena suprahepática derecha dividirá a su vez el LHD en dos segmentos, un segmento anterior que se sitúa entre vena suprahepática media y vena suprahepática derecha, y un segmento posterior entre la vena suprahepática derecha y el límite hepático.
- La vena suprahepática izquierda dividirá a su vez el LI en dos segmentos, un segmento medial o lóbulo cuadrado que se sitúa entre vena suprahepática media y vena suprahepática izquierda, y un segmento lateral entre la vena suprahepática izquierda y el límite hepático.

Nos queda por definir el lóbulo caudado, que es la porción del hígado situada entre VCI y la cisura del ligamento venoso. Este lóbulo puede simular de menor ecogenicidad que el resto del parénquima y no ser patológico; se debe a la atenuación sónica que provoca la grasa y el tejido fibroso del ligamento venoso que es su límite superior.



Figura 17. Corte longitudinal y transversal en el hipocondrio derecho: en el longitudinal (izquierda) se observa el lóbulo hepático derecho (1), riñón derecho (2) y el diafragma (3). En el corte transversal (derecha) del lóbulo hepático derecho: el diafragma y las venas suprahepáticas (4)⁵¹

3.2.3. Valoración ecográfica de la esteatosis hepática

El papel de la ecografía en el estudio de la patología difusa se reserva fundamentalmente a descartar la presencia de lesiones focales en un paciente con alteraciones analíticas y/o portador de una hepatomegalia. No obstante, ciertas patologías difusas pueden adquirir un patrón ecográfico más o menos característico que ayuda a su valoración.

La característica ecográfica fundamental de la infiltración grasa es el hígado hiperecoico llamado "hígado brillante", igualando o superando la ecogenicidad del parénquima pancreático. Este aumento de ecogenicidad por la infiltración grasa provoca atenuación sónica posterior, que dificulta la valoración de las partes más profundas del hígado

En función de estas características se distinguen tres grados:

- Tipo I. Leve. Discreto aumento difuso de la ecogenicidad, con normal valoración del diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos.
- Tipo II. Moderada. Moderado aumento difuso de la ecogenicidad, con dificultad para la valoración del diafragma y vasos intrahepáticos (figura 18).
- Tipo III. Grave. Marcado aumento de la ecogenicidad, con escasa o nula visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos, del diafragma y de la porción posterior del LHD, debido a la pobre penetración de los ultrasonidos (figura 19).

Esta afectación del parénquima hepático en la esteatosis puede presentarse como:

- Patrón difuso: afecta a la totalidad del parénquima, aunque dentro de este patrón es bastante frecuente el observar zonas hipoecoicas que representan "áreas de parénquima normal" de límites más definidos (parecen continuarse con el parénquima graso) y sin efecto masa (es frecuente su localización en el hilio hepático o en la zona próxima a la vesícula).



Figura 18. Enfermedad hepática grasa. Hígado brillante con escasa visualización de vasos intrahepáticos (grado II) ⁵²

- Patrón focal: corresponde a regiones de ecogenicidad aumentada sobre el fondo de un

parénquima normal. Este patrón es frecuente, sobretodo en LHD. Es de fácil diagnóstico y fácil de diferenciar de la lesión ocupante de espacio (LOE) por la ausencia de efecto masa: no desplazan ni comprimen vasos hepáticos, ni alteran el contorno del hígado, y suelen presentar márgenes geográficos.



Figura 19. Enfermedad hepática grasa. Atenuación posterior (grado III) ⁵²

Para evaluar el grado de infiltración grasa, se usan la escala de medición propuesta por D. F. Chan⁵³, et al (Tabla VII). Esta escala estratifica la esteatosis hepática en 3 grados: hígado normal o grado 0 (0 puntos), esteatosis hepática leve o grado 1 (1 a 3 puntos), esteatosis hepática moderada o grado 2 (4 a 6 puntos) y esteatosis hepática grave o grado 3 (7 a 9 puntos).

Características	Puntuación	Definición
Ecotextura	0	Normal: La ecogenicidad del parénquima hepático es homogénea y no hay diferencia de contraste entre el parénquima hepático y el renal.
	1	Cambio graso leve: Leve aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático.
	2	Cambio graso moderado: Intermedio entre la puntuación 1 y 3.
	3	Cambio graso grave: Existe una diferencia importante entre la ecogenicidad del parénquima hepático y la ecogenicidad del parénquima renal.
Visibilidad del Diafragma	0	Normal: El parénquima hepático se distingue claramente de la superficie del diafragma. El contorno del diafragma es claramente observado.
	1	Cambio graso leve: Atenuación leve de la onda de ultrasonido en el parénquima hepático.
	2	Cambio graso moderado: Intermedio entre la puntuación 1 y 3.
	3	Cambio graso grave: Marcada atenuación de la onda de ultrasonido a través del parénquima hepático. No es posible visualizar el diafragma.
Estructuras vasculares hepáticas	0	Normal: La pared de las estructuras vasculares y su lumen son claramente visualizadas.
	1	Cambio graso leve: Leve disminución de la definición de las paredes de las estructuras venosas portales periféricas.
	2	Cambio graso moderado: Intermedio entre la puntuación 1 y 3.
	3	Cambio graso grave: Solo es posible observar las paredes de la porta central, no se observan las paredes de las estructuras portales periféricas.

Tabla VII. Escala de evaluación del hígado graso

Utilizando estos criterios, la sensibilidad media de la ecografía para el diagnóstico de EHDG es del 87% (60-100), y la especificidad es del 86% (56-95%). Cuanto mayor es el depósito de grasa, mayor es la sensibilidad y la especificidad.

Las principales limitaciones de la ecografía son que es operador dependiente, la obesidad del paciente y que la fibrosis hepática y la cirrosis pueden tener apariencias similares.

3.3. Tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética hepática

A pesar de los grandes avances en el desarrollo de multidetectores en tomografía computarizada y las técnicas ultra-rápidas en resonancia magnética, no han desplazado a la ecografía como la técnica inicial de evaluación en pacientes con sospecha de alteración en el hígado, la vía biliar o enfermedades parenquimatosas; lo anterior debido a sus múltiples aplicaciones, disponibilidad, comodidad y a su bajo costo en los sistemas de salud. A pesar de esto, la ecografía aún tiene limitaciones como interposición gaseosa y obesidad.

La tomografía computarizada⁵⁴ por su rapidez, su buena capacidad de visualización morfológica en la detección de enfermedad focal o difusa, así como las relaciones anatómicas con los órganos vecinos, la convierte en una buena alternativa diagnóstica para el médico especialista, que a la vez con los avances en las técnicas de multidetectores y la amplia disponibilidad de ellos en el medio, obliga a que se tenga varios protocolos de este tipo de ayuda imaginológica, y que sumado a las nuevas técnicas como la tomografía de doble energía permiten una excelente evaluación del hígado.

Por otra parte, la resonancia magnética, por su excelente contraste tisular de los tejidos blandos, por los diferentes tipos de secuencias que permiten caracterizar mejor las diferentes enfermedades del hígado y por no utilizar radiación ionizante y medios de contrastes yodados, la convierte en una ayuda diagnóstica superior a la tomografía computarizada.

Actualmente, con el desarrollo de medios de contraste específicos para el hígado, la reducción de artificios de movimiento respiratorio con secuencias de mayor velocidad y desarrollo de sincronización y navegadores respiratorios, y el avance exploratorio de nuevas técnicas de imágenes como la DW-MRI (Difusión) y la PW-MRI (Perfusión) en la práctica clínica, no sólo para el diagnóstico de la cirrosis, sino también para el diagnóstico de la fibrosis hepática moderada y avanzada, la resonancia magnética es un método que permite evaluar las enfermedades hepáticas focales y difusas desde un punto de vista morfológico y funcional, aunque aún quedan algunos retos por superar.

3.4. Valoración de la esteatosis mediante elastografía por pulso unidimensional (fibroscan®)

La ET o «elastografía por pulso unidimensional»^{56,64} se basa en la medición de la rigidez o elasticidad de un tejido y utiliza un pulso mecánico de vibración y una onda de ultrasonidos. Primero se emite el pulso mecánico que produce una onda elástica que se transmite a través del tejido. Segundo, la onda de ultrasonidos, que sigue la onda mecánica, mide la velocidad de

propagación de la onda elástica en el interior del tejido. La velocidad de propagación de la onda elástica es proporcional a la rigidez del tejido (cuanto más duro sea el tejido más rápido se propagará la onda). El resultado se expresa en unidades de kilopascal (kPa).

El método comercializado que utiliza la ET para medir la rigidez del hígado se denomina Fibroscan[®] (FS). El FS está formado por una sonda emisora y receptora y un ordenador que procesa la información y genera una imagen de la onda elástica y el valor de la rigidez hepática en kPa. La sonda contiene un mecanismo vibrador que produce la onda mecánica y un transductor que produce la onda de ultrasonidos. La exploración se inicia con el paciente en ayunas, en decúbito supino y con el brazo derecho detrás de la cabeza. La sonda se aplica sobre la silueta hepática, entre las costillas, en la línea media axilar derecha y perpendicular al plano de la piel. El explorador debe mantener la posición de la sonda (con el mínimo movimiento posible) y pulsar el botón para obtener 10 determinaciones válidas.

La onda mecánica produce una vibración de amplitud media y de frecuencia baja (50Hz) que se propaga hasta 65 mm de la superficie cutánea y el volumen de parénquima hepático evaluado es 100 veces superior al de la biopsia. En la pantalla del ordenador se genera una imagen de la onda elástica en 2 dimensiones y su morfología puede facilitar la obtención de registros válidos. Se deben realizar 10 determinaciones válidas (el ordenador determinará si la medición es válida o debe repetirse). Además de la imagen, la pantalla mostrará 3 valores que deben tenerse en cuenta: la razón o relación entre el número de mediciones válidas y el número total de mediciones, el rango intercuartílico (RIC) o variación del total de mediciones válidas con respecto a su valor mediano y el valor final de rigidez o mediana de las 10 determinaciones válidas (expresado en kPa). La exploración con el FS es rápida (5 min), sencilla y su rango de detección es amplio, entre 2,5 y 75kPa. El personal no médico (preferiblemente una enfermera) puede realizar la exploración tras completar un corto aprendizaje (de 50 a 100 exploraciones), pero la interpretación de los resultados la debe realizar un médico con conocimientos amplios sobre las características y limitaciones de la técnica.

El FS permite conocer la rigidez hepática mediante una exploración no invasiva, rápida, fácil, fiable y que ofrece un valor cuantitativo proporcional al grado de fibrosis hepática. Estas características han permitido su rápida y amplia utilización en diferentes enfermedades crónicas del hígado que requieren una evaluación de la fibrosis hepática.

3.5. Métodos serológicos

Se han investigado pruebas de laboratorio y sistemas de puntuación que puedan identificar el grado y el estadio de pacientes con HGNA y, lo más importante, intentar distinguir la EHNA de la esteatosis. El desarrollo final de estos marcadores podría evitar numerosas biopsias hepáticas. Entre

los marcadores clínicos y de laboratorio, se sabe que la edad superior a los 45 años, la obesidad y la diabetes son predictores de fibrosis hepática.

Comercialmente, en los últimos 10 años se han desarrollado diversos softwares de marcadores bioquímicos hepáticos, los cuales son métodos rápidos, no invasivos y reproducibles:

3.5.1. FibroMeter®

Es un panel de marcadores serológicos, el cual fue originariamente usado para estadificar fibrosis en hepatopatía crónica vírica. Sin embargo, *FibroMeter* ha demostrado buena precisión en el diagnóstico y estadificación de esteatohepatitis y fibrosis. Este panel combina 7 variables: entre ellas, la edad, el peso y la glucemia basal. La sensibilidad y especificidad son del 79% y 96%, respectivamente.

3.5.2. El NAFLD fibrosis score (NFS) ®

Es un panel que comprende seis variables: edad, hiperglucemia, IMC, recuento de plaquetas, albúmina, AST y ALT. Ha demostrado con exactitud la exclusión de fibrosis en pacientes obesos mórbidos con HGNA antes de someterse a cirugía bariátrica. Tiene una sensibilidad del 85% y especificidad del 90%.

3.5.3. Panel europeo de fibrosis hepática: ELF (European Liver Fibrosis) test

Es un panel de inmunoensayos automáticos para detectar 3 marcadores de matriz extracelular en suero: hialuronato, péptido aminoterminal de procolágeno III (PIII-NP), inhibidor tisular de metaloproteinasa 1(TIMP1), usados ajustados a la edad. Añadiendo el *NFS score* mejora la precisión diagnóstica para fibrosis.

3.5.4. FibroTest®

Es otro marcador validado para cuantificar el grado de fibrosis en HGNA, hepatopatía alcohólica y en hepatitis virales crónicas. Incluye edad, género, bilirrubinas totales, GGT, apolipoproteína A1 y haptoglobina. Tiene una sensibilidad del 98%, valor predictivo negativo del 73% y valor predictivo positivo del 73%.

3.5.5. SteatoTest®

Nuevo panel que combina los seis componentes del FibroTest ajustados para edad, género e IMC, más AST, glucosa, colesterol y triglicéridos con un rango de valores de 0 a 1,00. Valores mayores son indicativos de una alta probabilidad de esteatosis.

3.5.6. Fibroespect I y II®

Este panel combina alfa2-macroglobulina, ácido hialurónico e inhibidor tisular de metaloproteinasa-1. Ha sido desarrollado solamente para el diagnóstico de fibrosis sin valor para el

diagnóstico de actividad necroinflamatoria. No existen estudios aplicados a la población y tampoco ha sido posible definir el riesgo de falsos negativos y falsos positivos.

Desde septiembre de 2002, estas pruebas han sido utilizadas en diversos países como una alternativa a la biopsia hepática. Estos paneles han demostrado alto valor predictivo para lesiones significantes en pacientes con hepatitis C, hepatitis B, hígado graso alcohólico y EHGNA.

3.6. Metabolómica

La metabolómica⁶⁰ podría ayudar al diagnóstico de EHNA, si se introduce en la clínica. Puri et al⁶¹ han estudiado la firma lipídica plasmática en pacientes con HGNA. En el HGNA existe un aumento en la lipogénesis y en la actividad de las desaturasas y lipooxigenasa, pero cuando se desarrolla EHNA hay un hecho diferencial, que es una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados peroxisomales (pUFA), junto con aumento de la oxidación no enzimática, manifestada como un aumento de 11-HeTe, un producto de la oxidación no enzimática del ácido araquidónico. Si esta firma lipídica plasmática de la EHNA se confirma, podría utilizarse como biomarcador no invasivo de EHNA y de fibrosis. En proteómica, se han hallado recientemente cambios en la expresión de proteínas séricas entre los sujetos control y los pacientes en distintos estadios de EHGNA. Bell et al⁶² han desarrollado un panel de 6 proteínas (cadena b del fibrinógeno, proteína 4 transportadora del retinol, componente p amiloide, lumican, transgelina 2 y *CD5 antigen like*) que, en un grupo pequeño de pacientes, fueron capaces de diferenciar entre sujetos control, esteatosis simple, EHNA y EHNA en estadios avanzados. En nuestro medio, Caballería et al⁶³, con técnicas similares, han identificado 11 biomarcadores capaces de distinguir a pacientes con EHNA de aquellos con esteatosis simple.

3.7. Biopsia hepática

En la EHGNA, una de las lesiones más frecuentes en el mundo occidental, representa un espectro de lesiones que incluye desde el hígado graso simple hasta la llamada EHNA. La biopsia hepática⁷ es considerada el "*gold standard*" en el diagnóstico de esta entidad, ya que esta viene definida por criterios eminentemente histológicos (esteatosis hepática, degeneración hidrópica, inflamación en ausencia de abuso alcohólico), la biopsia permite diferenciar esta hepatopatía de otras enfermedades hepáticas causantes de alteraciones analíticas no explicadas y es la única que puede separar el hígado graso simple de la EHNA.

Aunque es sabido desde hace años, que la ultrasonografía detecta la presencia de la esteatosis hepática, la utilidad de las pruebas de imagen es limitada. Saadeh y cols⁶⁵ mostraron que la cantidad mínima de esteatosis detectable en el hígado mediante ultrasonografía o tomografía axial era del 33%. Para ese grado de esteatosis, la sensibilidad de esas pruebas era del 100 y 93%, respectivamente y su valor predictivo positivo (VPP) de 62 y 76%. Es decir, estas técnicas de

imagen sólo detectan grados moderados o intensos de degeneración grasa. Tampoco las pruebas de laboratorio son fiables para reconocer esta entidad. Su presencia se puede suponer cuando haya alteraciones analíticas hepáticas sin otros marcadores etiológicos de laboratorio en un paciente con SM.

En un estudio que incluyó 81 pacientes sin marcadores etiológicos de enfermedad hepática, la biopsia demostró la presencia de esteatosis simple en 41 y EHNA en 26⁶⁶; es decir, en este tipo de pacientes, la mayoría presenta un EHGNA. Estas posibilidades son aún mayores si la ultrasonografía demuestra la presencia de un hígado brillante. En estos casos, la biopsia no sería necesaria para confirmar el diagnóstico de EHGNA. Sin embargo, si se quiere tener confirmación de las sospechas de un HGNA, es necesario recurrir a la biopsia hepática. Los signos ecográficos o radiológicos de esteatosis faltan cuando el grado de depósito grasa no es marcado y el EHGNA puede existir en ausencia de signos de SM. EHGNA se encuentra en el 2,4% de los sujetos delgados.

Aunque exista un buen número de pacientes en quienes la biopsia hepática no sería necesaria para hacer el diagnóstico de EHGNA, esta intervención sí estaría justificada para diferenciar el hígado graso simple de la EHNA. Esta diferencia es importante, ya que se considera que el hígado graso tiene un curso benigno cuyo potencial progresivo es muy bajo, mientras que la EHNA tiene una mayor propensión a progresar a cirrosis y a originar complicaciones. Por ejemplo, en el estudio de Teli y cols.⁶⁷ se refiere que ninguno de los pacientes con esteatosis hepática simple desarrolló lesiones más graves a lo largo de un promedio de 11,5 años. Por el contrario, cuando existe EHNA, esta lesión progresa a estadios más avanzados en el 43% de los casos y a cirrosis en el 14%. Powell y cols.⁶⁸ encontraron que los únicos pacientes que evolucionaron a cirrosis tenían fibrosis en la biopsia inicial.

Hasta el momento no se dispone de ningún medio fiable para diferenciar si en un paciente con EHGNA, las lesiones se limitan a una simple esteatosis o, por el contrario, existe una EHNA.

En el estudio de Saadeh y cols.⁶⁵, ninguna de las pruebas de imagen valoradas pudo establecer esa diferencia y ninguno de los cambios histológicos que definen la EHNA pudo ser identificado por esos medios. Angulo y cols.⁶⁹ tampoco encontraron factores que permitan diferenciar la EHNA de la esteatosis simple. En el estudio de Dixon y cols.⁷⁰, se halló que los estadios más avanzados de EHGNA se encontraban asociados a la existencia de índices de resistencia a la insulina más altos, hipertensión arterial y elevación de la ALT.

Más recientemente, Sumida y cols.⁷¹ han mostrado que las tasas séricas de tioredoxina, un marcador de estrés oxidativo, son significativamente más altas en los pacientes con EHNA (60,3 ng/ml) que en los que presentan esteatosis simple (24,6 ng/ml). Sin embargo, la utilidad diagnóstica

real de esta prueba está por demostrar. Por ello, aunque la biopsia pueda no ser necesaria en algunos casos para establecer en el diagnóstico de HGNA, sí lo es si deseamos saber si la lesión hepática se limita a una simple e intrascendente esteatosis o, por el contrario, consiste en una EHNA de carácter progresivo.

Al igual que ocurre en las hepatopatías de otras etiologías, el pronóstico de la enfermedad está también definido por el estadio en el que se encuentra y éste depende del grado de fibrosis hepática. En la definición del estadio del HGNA, la biopsia hepática es definitiva. Se han buscado medios para obtener esta información sin necesidad de recurrir a la biopsia. Sin embargo, no son muchos los disponibles y menos los que descubren alguno de utilidad. El estudio de Angulo y cols.⁶⁹ refiere que la edad, la presencia de DM y el cociente AST/ALT predicen la presencia de fibrosis grave en pacientes con EHNA; sin embargo, no diferencia los pacientes con fibrosis importante de los que tienen fibrosis leve.

En la EHGNA se debe señalar que aún no se ha llegado a un consenso entre todos los interesados en este tema. Se acepta que la biopsia es la prueba más segura para el diagnóstico de EHGNA, para diferenciar el hígado graso simple de la EHNA y para determinar el estadio de la enfermedad. Por ello, no se podrá prescindir de ella cuando estemos realizando estudios controlados en los que el diagnóstico de los pacientes incluidos debe estar asegurado. En la práctica clínica, la indicación deberá ser individualizada y deberá considerar las cuestiones que debe resolver. Ramesh y Sanyal⁷² han propuesto que la biopsia debe realizarse en pacientes con alteraciones de las transaminasas cuya causa se desconoce y lo presentan pacientes sin síndrome metabólico. Si ello ocurre en un paciente con síndrome metabólico, la biopsia será necesaria sólo en el caso de que de ella se espere una información que pueda cambiar el tratamiento. Si en el futuro disponemos de tratamientos eficaces, bien tolerados, administrables a todos los que presenten esta enfermedad, la biopsia probablemente será innecesaria. Si estos tratamientos benefician únicamente a algún subgrupo particular de pacientes, la biopsia será necesaria para determinar si nuestro paciente pertenece al subgrupo en el que ese tratamiento está indicado.

4. Tratamiento de la esteatosis y síndrome metabólico

La EHGNA es una enfermedad multifactorial, donde interviene una compleja interacción genética, dietética, estilo de vida, todos los cuales combinados forman el fenotipo de EHGNA. Actualmente, el único tratamiento establecido de EHGNA es la dieta, cambios en el estilo de vida para bajar de peso y para mejorar el control glucémico, la dislipemia y el RCV.

4.1. Tratamiento del síndrome metabólico

El principal objetivo de pacientes con SM es reducir el riesgo de enfermedad aterosclerótica. Incluso en personas con SM, la primera línea de tratamiento va dirigida a los FR: cLDL, HTA y DM. La prevención de DM es un importante objetivo cuando no está presente en paciente con SM. Para los individuos con diabetes establecida, el manejo de los FR debe de ser intensificado para disminuir el riesgo de presentar ECV.

El primer énfasis en el manejo del SM es modificar los FR modificables como son la obesidad, la inactividad física y la dieta aterogénica, a través de cambios de estilo de vida. Con un efectivo cambio de estilo de vida es posible reducir todos los FR metabólicos. Aunque, si el riesgo es lo suficientemente alto habrá que considerar incorporar algún tratamiento farmacológico. La prioridad en el tratamiento son las cifras elevadas de cLDL, la PA y glucemia. Habría que hacer esfuerzo añadidos para intentar el abandono del tabaquismo en los fumadores.

4.1.1. Reducción del riesgo cardiovascular

Una serie de estudios⁷⁶⁻⁷⁸ han encontrado que muchas personas de mediana edad con SM están incrementando el riesgo de ECV en diez años. Para ello es importante clasificarlos individualmente acorde a su riesgo absoluto en diez años. Individuos con SM sin ECV o DM, deberían clasificar su riesgo según Framingham⁷³, de presentar enfermedad coronaria en 10 años. Framingham los clasifica en 3 categorías: alto riesgo (> 20%), moderado riesgo (10-20%) y bajo riesgo (< 10%). Así, el presentar SM es sólo una parte del riesgo global para ECV. El SM por sí mismo no es una herramienta adecuada para estimar el riesgo para enfermedad coronaria en 10 años.

Aunque muchos puede tener susceptibilidad genética al desarrollo de SM, pocas veces se manifiesta en ausencia de cierto grado de obesidad o de inactividad física. En consecuencia, medidas para disminuir esos FR subyacentes constituyen la primera línea de intervención. Si son sujetos fumadores, otro FR añadido, sería importante que cesase ese consumo, todo ello para prevenir o retrasar la presencia de ECV. Igualmente si la DM, todavía no está presente, también habría que intentar prevenirla.

Aunque los pacientes con SM tienen un mayor riesgo a largo plazo, en ausencia de DM, necesariamente no tienen mayor riesgo en 10 años.

4.1.2. Tratamiento de la obesidad abdominal

La reducción de peso es la primera prioridad en individuos con obesidad abdominal y SM. Disminuir y mantener esa reducción de peso son la mejor medida en combinación con una dieta hipocalórica y aumento de la actividad física, para conseguir resultados en esos cambios de estilo de vida.

El primer objetivo de la pérdida de peso es conseguir descender entre un 7-10 % del basal durante un período de 6-12 meses. Esto requiere descenso en la ingesta calórica de entre 500-1000 calorías al día. El aumento del ejercicio físico ayuda a conseguir el déficit de calorías. Lograr esa pérdida de peso recomendada ayuda a reducir la severidad de la mayoría de los factores de riesgo de SM. Mantener ese descenso de peso es casi tan importante y se consigue con seguimiento y mantenimiento a largo plazo.

Tradicionalmente los fármacos poseen un limitado uso en el manejo de la obesidad. Sin embargo, en algunos casos podrían ser útiles. La cirugía bariátrica sería un tratamiento alternativo en obesidad mórbida, aunque no exenta de riesgo. Pacientes seleccionados por un equipo multidisciplinar, quiénes valorarían los pros y contras de este enfoque terapéutico.

4.1.3. Abordaje de la inactividad física

El aumento de ejercicio físico deriva en reducción de peso, lo cual tiene efectos beneficiosos en los FR metabólicos, y reduce sobretudo el RCV. Las últimas recomendaciones de 60 minutos de ejercicio aeróbico diario, cada día, promueven pérdidas de peso sostenidas.

4.2. Tratamiento de la esteatosis hepática

4.2.1. Dieta y ejercicio

Comúnmente, los pacientes con EHGNA consumen dietas hipercalóricas, especialmente ricas en carbohidratos y grasas⁷⁴. En la tabla VIII, se refleja un estudio realizado por Musso et al⁷⁵, donde se observa un notable aumento del consumo de proteínas entre los pacientes con EHGNA. La dieta en estos pacientes tiende también a tener alto contenido en grasas saturadas y colesterol, y menos en ácidos grasos polinsaturados (PUFA), que las personas sanas. Resultados similares observaron Cortez-Pinto et al⁷⁶.

Faltan muchos ensayos clínicos aleatorios con respecto a los efectos positivos de los alimentos o suplementos nutricionales sobre EHGNA. Pacientes con EHGNA tienden a disminuir la ingesta de pescado ricos en omega 3 (n3 PUFA). Amplia literatura⁷⁷ documenta los efectos beneficiosos del descenso lento y progresivo de peso sobre las cifras de transaminasas en personas con EHGNA. La “dieta de choque” u otras medidas para reducir el peso equivalentes al ayuno deberían evitarse porque pueden precipitar una profunda pérdida de peso (1 kg/semana), y ha sido asociado con empeoramiento del perfil hepático y acelera la fibrosis hepática incluso el fallo hepático.

La evidencia ha demostrado que modesta y sostenida reducción de peso, especialmente asociada con ejercicio, no sólo mejora los perfiles de transaminasas y reduce la esteatosis, también resuelve la esteatohepatitis y revierte la fibrosis hepática. Además, corrigiendo la esteatosis revierte la resistencia a insulina hepática. En un estudio⁷⁸ se demostró que pacientes sometidos a cirugía

bariátrica por obesidad mórbida, al cabo de 4 años, se les realizaron biopsias hepáticas, que demostraron la resolución de esteatohepatitis en muchos casos, incluso reducción de fibrosis grave, y en algunos casos con cirrosis.

	<i>Empeora HGNA</i>	<i>Mejora HGNA</i>
Refrescos	Sí	No
Fructosa	Sí	No
Carbohidratos procesados	Sí	No
Ácidos grasos saturados	Sí	No
Ácidos grasos polinsaturados	No	Sí
Alta cantidad de proteínas	Sí	No
Carne roja	Sí	No

Tabla VIII. Productos alimenticios que mejoran/empeoran la esteatosis hepática

Los ácidos grasos polinsaturados, especialmente los ricos en omega 3, y los ácidos grasos moninsaturados pueden hacer de rol protector para la EHGNA, según se observa en la tabla VIII.

El consumo de n-3 PUFAs de origen marino, interviene en elevar los niveles de adiponectina en suero, disminuye la insulina en suero, la adiposidad, TG y los niveles de leptina.

La actividad física es otra modalidad para perder peso en pacientes con EHGNA. A pesar de las dificultades, el incremento de ejercicio físico es altamente beneficioso en el manejo de EHGNA. Se ha demostrado que reduce un 35% la diabetes y en 49% las enfermedades cardiovasculares en pacientes con EHGNA. En un análisis observacional de 348 pacientes con EHGNA, después de un año, Suzuki et al⁷⁸, demostraron una mejora en los niveles de transaminasas con la pérdida de peso, y concluyeron que con una pérdida del 5 % de peso y con ejercicio regular puede ser beneficioso en el tratamiento de EHGNA.

Estudios previos demostraron el efecto beneficioso del ejercicio aeróbico para la función hepática independientemente de la reducción de peso. Se ha incrementado la atención sobre el entrenamiento de resistencia y sus efectos beneficiosos sobre la insulinosensibilidad y la glucemia en ayunas y el descenso de la grasa abdominal.

Un estudio realizado en 2012 por Lee et al⁷⁹ sobre los efectos del ejercicio aeróbico en comparación con el ejercicio de resistencia, concluyeron que ambos son efectivos para reducir la grasa abdominal y los triglicéridos en obesos adolescentes. También otro estudio reciente⁸⁰, concluye el efecto beneficioso del entrenamiento aeróbico y de resistencia sobre las adiponectinas y neuropéptidos en EHDG de obesos adolescentes y encontraron una mejoría significativa de los biomarcadores hepáticos.

Según la Guía de la AASLD⁸³, la reducción de peso, generalmente mejora la esteatosis hepática, acompañado por una dieta hipocalórica o complementado con incremento de actividad física (Grado de recomendación 1 A).

Pérdidas de peso de al menos 3-5 % parece necesario para mejorar la esteatosis, pero una pérdida superior al 10 % podría ser necesaria para mejorar la necroinflamación (Grado de recomendación 1 A). Sólo el ejercicio físico en adultos con HGNA podría reducir la esteatosis hepática, pero su capacidad para mejorar otros aspectos histológicos es todavía desconocida (Grado de recomendación 1B).

4.2.2. Fármacos

4.2.2.1. Tiazolidinedionas

El tratamiento farmacológico⁸¹⁻⁸³ de la EHNA ha suscitado considerable interés, de ahí el uso de los fármacos agonistas del receptor activador de la proliferación de peroxisoma PPAR –gamma, como son las tiazolidindionas (glitazonas). En estudios preliminares troglitazona (no comercializado por hepatotoxicidad), rosiglitazona (no comercializado por aumento de muerte cardiovascular) y pioglitazona, todas ellas mejoraban los valores de transaminasas. Además pequeños estudios controlados y estudios abiertos han demostrado, que los dos últimos fármacos han mejorado la histología hepática tras un año de tratamiento. También mejoraron de manera significativa la sensibilización a insulina, la esteatosis, los cambios necroinflamatorios y la fibrosis. De este modo se consigue trasladar grasa fuera del hígado hasta tejido subcutáneo, mejorando la sensibilización a insulina en el hígado y como efecto secundario, se produce una ganancia ponderal.

Las recomendaciones de AASLD, consideran que pioglitazona puede usarse para tratar la EHNA, en pacientes que se confirma por biopsia. Sin embargo, debería destacarse que mayoritariamente los pacientes que participaban en los estudios de investigación no eran diabéticos, por lo que no está establecido el tiempo de seguridad y eficacia en los pacientes con EHNA (Grado de evidencia B1).

4.2.2.2. Metformina

Es el fármaco de elección para los pacientes con DM y obesos, y su efecto adicional es para tratamiento de la EHNA. Sus mecanismos precisos de acción no se conocen. Se sabe que metformina activa a AMPK (proteín cinasa activada por AMP), la cual tiene múltiples efectos beneficiosos. Metformina reduce la gluconeogénesis hepática, disminuye la absorción de glucosa.

También se ha demostrado que reduce la lipogénesis hepática, y aumenta la oxidación de ácidos grasos, y disminuye los niveles séricos de GOT, esteatosis y la inflamación en ratones obesos con HGNA, por el tracto digestivo, y aumenta la SI, pero debido a que no tiene efectos

significativos a nivel histológico no se recomienda como tratamiento específico de la EHNA⁸³. Además metformina usada en pacientes no diabéticos ha demostrado reducir la grasa hepática en un 50% y descenso de inflamación y necrosis.

La AASL, con un grado de evidencia A1, considera que metformina no tiene efectos significativos a nivel histológico hepático, y no se recomienda como tratamiento específico para la EHNA en adultos.

4.2.2.3. Inhibidores de dipeptidilpeptidasa

Respecto a los inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-4), la sitagliptina es capaz de producir beneficios en un caso de EHNA refractario⁸⁸. Sitagliptina mejoró la balonización del hepatocito en un paciente diabético con EHNA⁸⁹. Existe un estudio⁹⁰ en el que se describe la correlación de la actividad de la enzima DPP-4 en suero, la GGT y GOT en EHNA en comparación con controles sanos y diabéticos (excluyendo los diabéticos con EHNA). Se observó que el exceso de DPP-4 encontrado en el suero de pacientes con EHNA es de origen hepático. Por tanto, la presencia de hígado graso es primariamente influenciada por la actividad enzimática de DPP-4 y no sólo por la hiperglucemia.

4.2.2.4. Ácido ursodesoxicólico, ácidos grasos omega 3

En un estudio piloto, el ácido ursodesoxicólico (AUDC) a dosis de 13-15 mg/Kg/día durante 12 meses, provoca mejoría analítica y de la esteatosis hepática, pero no del resto de lesiones morfológicas de la EHNA⁹¹. Se trata de un fármaco utilizado con seguridad en otras enfermedades de etiología desconocida. Este medicamento posee múltiples mecanismos potenciales de acción como son el desplazamiento de sales biliares hidrofóbicas tóxicas desde el *pool* de sales biliares, acción inmunomoduladora y efectos citoprotectores que previenen la lesión de la membrana hepatocelular.

Basándose en las teorías patogénicas actuales que implican a las endotoxinas bacterianas, determinadas citocinas (TNF- α), y formación de radicales libres de oxígeno, es posible que en un futuro próximo puedan desarrollarse terapias específicas para evitar la aparición de inflamación y fibrosis, características de la EHNA. Según la AASLD⁸³, AUDC no se recomienda para el tratamiento de HGNA o EHNA (Grado de recomendación 1 B).

Los ácidos grasos omega 3⁸⁴, usados como terapia de segunda línea para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, han sido investigados para tratar HGNA en animales y en humanos. Todavía es prematuro recomendarlos para el tratamiento específico de HGNA o EHNA, pero podrían ser considerados como primera línea de tratamiento de la hipertrigliceridemia en pacientes con HGNA (Grado de recomendación 1B).

4.2.2.5. Vitamina E (α -tocoferol)

Dosis de 800 UI diarias mejora a nivel histológico en adultos no diabéticos con biopsia de

EHNA, por lo tanto, se considera primera línea farmacológica para este tipo de pacientes (grado de recomendación 1 B).

Hasta que los estudios de eficacia y seguridad no lo avalen, de momento, vitamina E no se recomienda para tratamiento de EHNA en pacientes diabéticos, HGNA sin biopsia, NASH cirrosis, o cirrosis criptogénica⁸³ (Grado 1C).

4.2.2.6. Miscelánea

Orlistat

Es un inhibidor de la lipasa entérica. Asociado a modificación de estilo de vida fue investigado en 2 estudios randomizados. En el estudio de Zelber-Sagi et al⁹², el Orlistat demostró mejorar ALT y esteatosis por ecografía, pero sus efectos a nivel histológico no pudieron evaluarse porque la mayoría de los pacientes no se sometieron a biopsia hepática. Sin embargo, en el estudio de Harrison et al⁹³ el Orlistat no mejoró ni el peso ni la histología hepática. Actualmente, el Orlistat está recomendado para tratamiento de la obesidad pero no se recomienda únicamente para el tratamiento de HGNA⁸⁷.

Pentoxifilina

Es un derivado de la xantina y es usada en la patología vascular periférica. Debido a su efecto anti factor de necrosis tumoral (TNF), se ha usado en hepatitis alcohólica y en HGNA. Un estudio realizado por Zein et al⁹⁴ demostró que la pentoxifina a dosis de 400 mg 3 veces al día durante un año mejoró la esteatosis y la inflamación lobulillar sin efecto significativo sobre la balonización. Sin embargo, en un estudio similar hecho por Wagner et al⁹⁵, la pentoxifilina mejoró las transaminasas, la esteatosis hepática y la balonización al compararlo con basal, pero cuando se comparó con placebo, la mejoría no fue clínicamente significativa. No mejoró ningún marcador metabólico de resistencia a insulina, por lo que son necesarios más estudios para determinar el uso de pentoxifilina en HGNA.

Estatinas

Las estatinas podrían causar ligera elevación de transaminasas en su uso como hipolipemiente pero un estudio demostró ser seguras en pacientes con hepatopatía crónica incluido HGNA⁹⁶. Un estudio randomizado demostró que atorvastatina mejoró los parámetros analíticos y ecográficos de HGNA⁹⁷. Pero actualmente no hay estudios controlados que evalúen el efecto de las estatinas a nivel histológico en HGNA, por lo no se recomienda específicamente para el tratamiento de HGNA.

Algunos estudios parecen mostrar mejoría analítica y de la esteatosis hepática con el uso de gemfibrocilo (600 mg/d), aunque con independencia de la cifra de triglicéridos¹⁵.

El S-adenosil-L-metionina (SAME)⁹⁸, los anticuerpos anti-TNF y el uso de probióticos⁸¹, son medidas que en un futuro pueden demostrar su utilidad.

4.2.3. Cirugía bariátrica

Como la mayoría de pacientes sometidos a cirugía bariátrica tienen asociada EHGNA, hay un creciente interés en la cirugía bariátrica como un potencial tratamiento de la EHNA. Dos metanálisis evaluaron el efecto de la cirugía bariátrica a nivel histológico hepático en pacientes con HGNA. El primero de Mummadi et al⁸⁵, mostró que la esteatosis, EHNA y fibrosis parecen mejorar o resolverse por completo tras la cirugía. El otro estudio⁸⁶ destacó los riesgos y beneficios de la cirugía bariátrica en pacientes con EHNA. Por lo que se concluye que, aunque la cirugía bariátrica se realiza en pacientes con obesidad mórbida con hígados no cirróticos, no se recomienda de primera línea para el tratamiento del HGNA⁸⁷, aunque no está contraindicada en obesos seleccionados con HGNA o EHNA, que no presenten cirrosis⁸³ (Grado de recomendación 1 A).

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

1. Objetivo principal

- Analizar la prevalencia de esteatosis hepática en población con síndrome metabólico o varios factores de riesgo cardiovascular.

2. Objetivos secundarios

- Determinar las características epidemiológicas de dichos pacientes, incluyendo género, edad y/o varios factores de riesgo cardiovascular.
- Estratificar el grado de esteatosis en leve, moderado o grave basándonos en los criterios ecográficos.
- Evaluar la correlación entre los resultados ecográficos, con los niveles séricos de triglicéridos, aminotransferasas (GOT y GPT) y el IMC.

3. Justificación del estudio

- Dada la importancia de los factores de riesgo cardiovascular y su relación con el síndrome metabólico, nuestro estudio se ha desarrollado para comprobar si la presencia o ausencia de esteatosis hepática en este tipo de pacientes, es mayor que en el resto de la población y si repercute en un aumento del riesgo cardiovascular.
- También se ha estadificado la esteatosis en sus distintos grados para evaluar si el perfil hepático se altera según la gravedad de la esteatosis hepática.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Material y métodos

1.1. Marco demográfico

1.1.1. Provincia de Cuenca



Figura 20. Mapa de la provincia de Cuenca y el municipio de Casas de Haro⁹⁹

Cuenca es una provincia española, perteneciente a la comunidad autónoma de Castilla-La Mancha. Situada en la parte oriental de la comunidad autónoma su extensión es de 17.141 km². Cuenta con una población de 203.841 habitantes empadronados (la menos poblada de la Comunidad Autónoma, INE 2015). Su capital es Cuenca, donde vive casi un cuarto de la población de la provincia.

La provincia tiene 238 municipios y de todos ellos, solamente 43 aumentaron su población. Entre las subidas más destacadas están las de las localidades de Tarancón, con más de 300 nuevos vecinos; Mira, que ganó 250 habitantes en el 2011; San Clemente, que es el tercer municipio con mayor población de la provincia, sumó unos 150 habitantes, la misma cifra que Horcajo de Santiago. Respecto a Cuenca capital, ha ganado unos 330 vecinos nuevos y sitúa su población oficial en las 57.032 personas.

Entre los municipios que han perdido población se encuentran Quintanar del Rey y Mota del Cuervo, que son la cuarta y la quinta localidad de la provincia en número de habitantes. Otros municipios de cierto tamaño que han perdido población son Iniesta, Casasimarro, Minglanilla, Las Mesas, Villamayor de Santiago, El Provencio, Huete (que baja de los dos mil habitantes), Sisante,

Las Valeras, Ledaña, Campillo de Altobuey, Honrubia, Arcas del Villar, Belmonte, Casas de Fernando Alonso, Valverde del Júcar, San Lorenzo de la Parrilla, El Pedernoso, Priego, Villalpardo o Barajas de Melo.

Mantienen la misma población que en el 2010 las localidades de Garaballa, Campillos-Sierra, Olmeda de la Cuesta, Monreal del Llano y Bascuñana de San Pedro.

En el conjunto de la provincia de Cuenca hay 110.460 hombres y 107.576 mujeres. En treinta y siete municipios conquenses es mayoritaria la población femenina, entre ellos Cuenca capital, que en estos momentos cuenta con 29.532 mujeres por 27.500 varones.

Cincuenta y siete municipios de la provincia no llegan a los mil habitantes, abarcando estas localidades a una población de 51.000 personas. Destacar que Vindel es el pueblo con menor población de Cuenca, contando solamente con 15 vecinos.

1.1.1.1. Datos económicos

Sus productos más característicos son los derivados cárnicos, postres como el alajú, bebidas como el resoli, el vino y el aguardiente de Ribatajada, el queso, el ajo morado de Las Pedroñeras, las setas y el champiñón de la Manchuela y la miel de la Alcarria.

1.1.1.2. Comarcas

1. Alcarria conquense
- 2. La Mancha de Cuenca**
3. Manchuela conquense
4. Serranía Alta
5. Serranía Media-Campichuelo y Serranía Baja

1.1.1.3. La Mancha de Cuenca

Es una comarca provincial, como subcomarca perteneciente a la Mancha Alta, junto a las otras comarcas provinciales, como las de Mancha de Criptana (Ciudad Real), Mancha Alta Albaceteña, y Mancha de Toledo (Toledo). Todas tienen en común su extensa llanura; si bien, en la Mancha Alta conquense, las ondulaciones son más pronunciadas, al estar atravesada por los tramos juveniles de importantes ríos de la cuenca del Guadian, y de un pequeño sector de la ribera del Tajo

Con una finalidad puramente administrativa y socioeconómica (fondos europeos), en la actualidad, se han agrupado los municipios de esta comarca provincial en dos mancomunidades (figura 21). Se definen las mancomunidades del antiguo partido judicial de Tarancón (denominada "Mancha alta" conquense), y la de San Clemente (la "Mancha baja" conquense). Ésta última, comprende además los municipios del antiguo partido judicial de Belmonte, hoy integrado en el de San Clemente.

La Mancha de Cuenca comprende un total de 5.400 km², para sus 76 municipios. Sus límites son: por el Norte, la comarca de la Alcarria; por el Oeste, la mesa de Ocaña; al Sur, la Mancha Centro (Mancha Alta Albaceteña); y al Este, las comarcas de Serranía de Cuenca y La Manchuela. Según el INE (2009), la población es de, 83.481 hab., lo que supone una densidad media de 15,46 hab/km².

La capital oficiosa cultural actual para La Mancha de Cuenca puede aceptarse Tarancón, aunque San Clemente es la capital histórica (ya que Tarancón pertenecía en su tiempo a Toledo)



Figura 21. Distribución de la Mancha de Cuenca⁹⁹

1.1.1.4. Casas de Haro

Es un municipio de España, en la provincia de Cuenca, comunidad autónoma de Castilla-La Mancha. Tiene una superficie de 110,88 km² con una población de 879 habitantes (figura22) y una densidad de 7,98 hab/km².

En los últimos 10 años, ha habido un descenso de población significativo en el género femenino, y se ha mantenido estable en los hombres (figura 23).

El grupo de edad más numeroso es entre 31-49 años, en ambos géneros. Destaca también que el grupo de mujeres de más de 80 años, es superior al de los hombres, 56 y 37 respectivamente (figura 24).

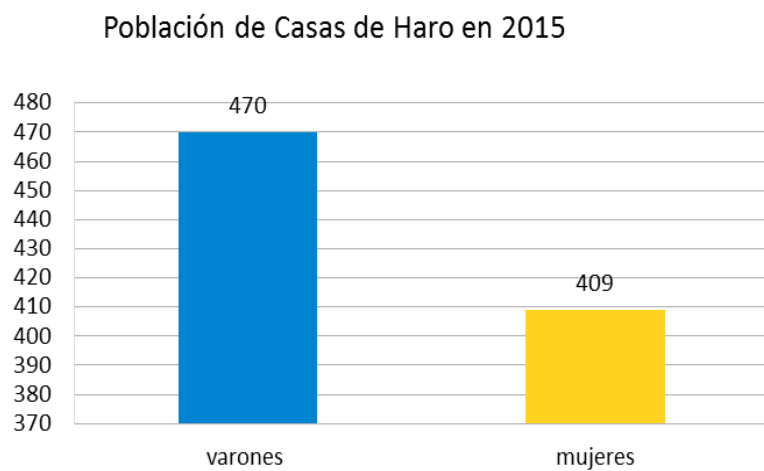


Figura 22. Distribución de la población por género

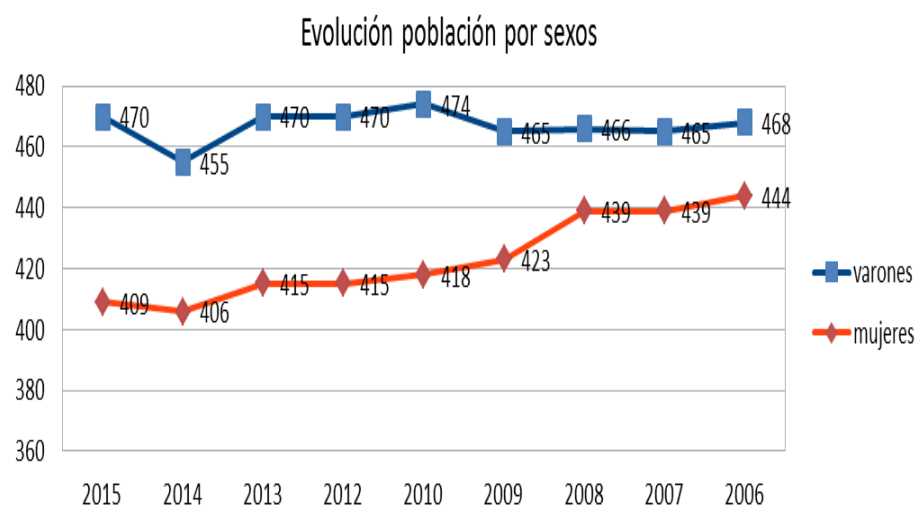


Figura 23. Evolución de la población por género

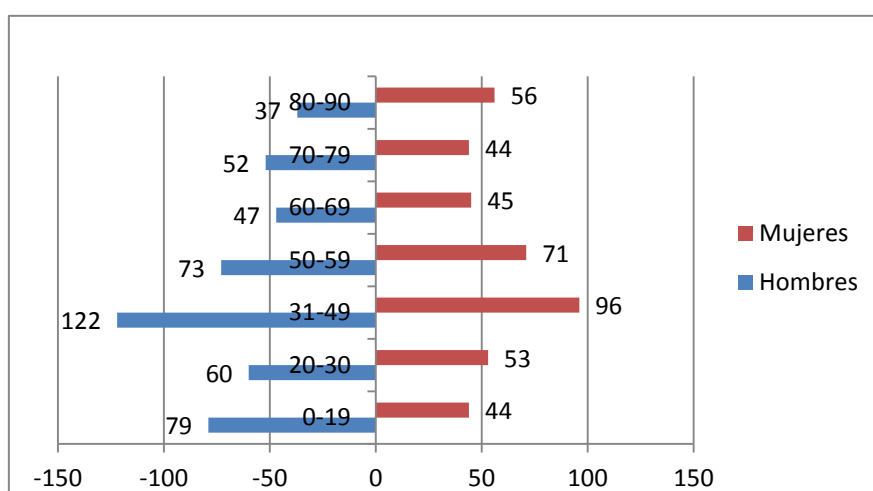


Figura 24. Distribución de población por edades

Casas de Haro se encuentra situado en el sur de la provincia de Cuenca limitando con la de Albacete, perteneciendo al partido judicial de San Clemente. La comarca es conocida como La Mancha Baja Conquense, donde el terreno es llano a 727 metros de altitud, siendo los montes y cerros poco significativos. La riqueza de sus habitantes proviene del sector primario. Dentro de la agricultura debemos destacar el cultivo de la vid y la elaboración de vinos ", por lo que se hace figurar en su escudo un racimo de uvas. Dentro de la ganadería señalamos el ganado ovino y caprino, con la correspondiente elaboración de quesos en sus diferentes modalidades.

1.2. Organización

1.2.1. Consultorio de Casas de Haro

Un consultorio médico hace referencia a una estructura sanitaria más pequeña, generalmente localizada en un pueblo, y con menos profesionales. Como mínimo lo compone un médico rural. Uno o varios consultorios suelen depender organizativamente de un centro de salud de referencia. El centro de salud al que pertenece Casas de Haro es a San Clemente, que dista 17 km.

El consultorio de Casas de Haro (figuras 25 y 26), se construyó en el año 1998 y tiene unos 150 m². Consta de una sala de espera, la consulta de medicina, la consulta de enfermería, un baño de uso público, un baño de uso exclusivo para el personal sanitario y un almacén. Está en proyecto la construcción de una sala anexa polivalente espaciosa para poder atender a los pacientes que requieran cuidados más específicos y urgentes y también que sirva como sala de aerosoles, extracciones, etc. También carece de línea ADSL por lo que el acceso a las historias clínicas está enlentecido. La población que se atiende a diario oscila entre 30-40 pacientes (incluidas tareas administrativas, como cumplimentar recetas).



Figura 25. Vista frontal del consultorio de Casas de Haro



Figura 26. Puerta de acceso principal al consultorio

2. Pacientes

Estudio observacional, descriptivo y analítico, de sección transversal. Durante 12 meses se seleccionaron 100 pacientes, con 2 o más factores de riesgo cardiovascular, con nula o baja ingesta de alcohol, que acudían a consulta de Atención Primaria, en el consultorio de Casas de Haro (Cuenca). Se calculó el tamaño muestral sobre un 24 % de prevalencia de SM en población general y un 30% de prevalencia de EHGNA en éstos y se seleccionaron por muestreo aleatorio sistemático cada uno de los pacientes.

El diagnóstico de la EHGNA se debe basar en la combinación de datos de la historia clínica y métodos de diagnósticos no invasivos. Un adecuado proceso diagnóstico debe incluir los siguientes aspectos básicos:

- Diagnóstico de sospecha de EHGNA, incluyendo la verificación de abstinencia alcohólica y excluyendo las causas potenciales de esteatosis hepática y el diagnóstico de las posibles

enfermedades asociadas.

- Diagnóstico de RI.
- Valoración del RCV de estos pacientes.
- Evaluar de la severidad de la esteatosis hepática mediante técnicas no invasivas, como la ecografía.

La población seleccionada cumple los siguientes criterios de inclusión:

- Abstinencia o consumo escaso de alcohol (< 20 g/día en mujeres y < 30 g/ día en hombres).
- Alteración o no de pruebas de función hepática, no debidas a hepatitis víricas o a otras enfermedades hepatobiliares o sistémicas, ni tampoco por causas medicamentosas (glucocorticoides, estrógenos sintéticos, amiodarona, aspirina, etc.)

3. Determinaciones efectuadas

3.1. Variables demográficas y bioquímicas (anexo 1)

- Edad.
- Género.
- Ingesta de alcohol.
- Historia de diabetes, hipertensión arterial sistémica.
- Peso, talla, índice de masa corporal (IMC) (definido como peso/talla²).
- Medición de presión arterial (definida como $\geq 130/85$ mmHg).
- Niveles de glucosa basal (definida como ≥ 110 mg/dL), hemoglobina glicosilada.
- Colesterol total (definiendo como hipercolesterolemia ≥ 200 mg/dL), colesterol HDL (definido como < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres), colesterol LDL,
- Triglicéridos (definido como hipertrigliceridemia ≥ 200 mg/dL, para criterio de SM por ATP III ≥ 150 mg/dL).
- AST, ALT, bilirrubinas y fosfatasa alcalina.
- También se recogieron antecedentes personales y familiares de diabetes, HTA, dislipemia, tratamiento farmacológico, cifras de otros parámetros analíticos y perímetro abdominal.

El SM fue definido de acuerdo con la presencia de tres o más de los nuevos criterios diagnósticos del síndrome metabólico (2005). Actualización de la propuesta NCEP-ATP-III³⁰.

1. Obesidad central, definida en función del grupo étnico (cintura abdominal > 94 cm para varones y > 80 cm para mujeres de origen europeo). No es criterio imprescindible, es un criterio más.
2. Triglicéridos elevados (de al menos 150 mg/dl) o tratamiento específico para esta anomalía lipídica.
3. Colesterol HDL bajo (inferior a 40 mg/dl en varones e inferior a 50 mg/dl en mujeres), o tratamiento específico para esta anomalía lipídica.
4. Presión arterial elevada: sistólica de al menos 130 mmHg, diastólica de al menos 85 mmHg o tratamiento antihipertensivo en pacientes previamente diagnosticado.
5. Glucemia plasmática en ayunas elevada (de al menos 100 mg/dl) o diabetes mellitus tipo 2 previamente diagnosticada:

3.2. Evaluación hepática por ultrasonografía

Una vez cumplían los criterios de selección eran citados para la realización de la ecografía de abdomen completo, previa información del propósito de la técnica a efectuar y aportando el consentimiento informado firmado. (Anexos 1 y 2)

La ecografía se realizaba con el paciente en ayunas y a ser posible con vejiga replecionada, para poder efectuar la técnica en las mejores condiciones de preparación del paciente, con el fin de disminuir los artefactos ecográficos y poder valorar todas las estructuras abdominales correctamente.

Para los estudios sonográficos se utilizó un aparato ecográfico ESAOTE MyLab 20 Plus (figura 27).



Figura 27. Ecógrafo empleado en el estudio de marca Esaote

La característica ecográfica fundamental de la infiltración grasa es el aumento de ecogenicidad hepática, debido al depósito de grasa (esteatosis) en los hepatocitos. Dependiendo del número de hepatocitos con grasa, este depósito puede ser leve (< 33%), moderado (33-66%) o grave (> 66%).

Esta hiperecogenicidad es de grano fino muy denso lo que le confiere al hígado un aspecto "brillante", igualando o superando la ecogenicidad del parénquima pancreático, y ligeramente aumentado de ecogenicidad respecto a la corteza renal. Este aumento de ecogenicidad por la infiltración grasa provoca atenuación sónica posterior, que dificulta la valoración de las partes más profundas del hígado.

En función de estas características se distinguieron tres grados⁵⁰:

- **Esteatosis grado 1 o leve:** Discreto aumento difuso de la ecogenicidad, con normal valoración de diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos.
- **Esteatosis grado 2 o moderada:** Moderado aumento difuso de la ecogenicidad, con dificultad para la valoración de diafragma y vasos intrahepáticos.
- **Esteatosis grado 3 o grave:** Marcado aumento de la ecogenicidad, con escasa o nula visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos, del diafragma y de la porción posterior del LD hepático, debido a la pobre penetración de los ultrasonidos.

4. Análisis estadístico

Las variables analizadas se incluyeron y ordenaron en la base de datos EXCEL. Las variables cualitativas se exponen como valor exacto y en porcentaje, las cuantitativas como media y desviación estándar (DE).

La comparación entre medias se realizó a través de la prueba *t de Student* para grupos independientes o la *U de Mann-Whitney* si las condiciones de normalidad (aplicación del test de *Kolmogorov-Smirnoff* o de *Shapiro Willks*) no se cumplían. En las variables cualitativas, la prueba de Ji al cuadrado.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1. Descripción de la muestra

1.1. Distribución po género

Han participado 100 pacientes: 44 hombres y 56 mujeres, con una edad media de 61,84 (DE +/- 9,5 años) (figura 28).

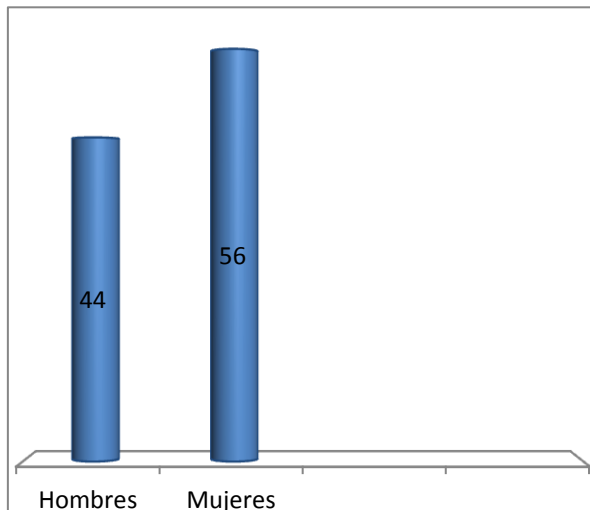


Figura 28. Distribución por género

1.2. Distribución por edades

Los grupos de edad más frecuentes fueron entre 51-74 años, siendo la edad del 32% de la muestra entre 51 y 64 años. Los grupos menos frecuentes son los >75 y < 50 años, con 22% y 21% del total respectivamente (figura 29).

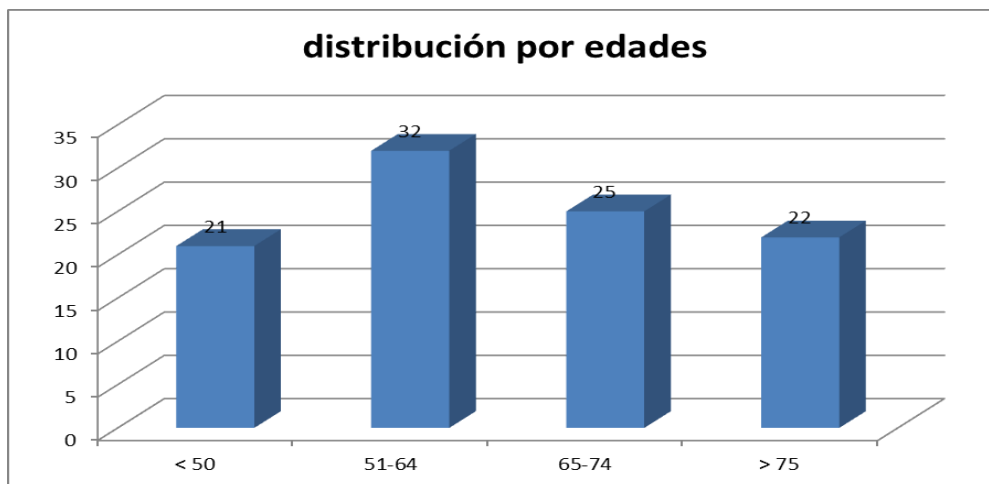


Figura 29. Distribución por edades

1.3. Clasificación por peso

El 71% de los sujetos tienen obesidad, siendo 33% de grado 1, el 29 % de grado 2 y el 9 % grado 3. Sólo el 6% tienen normopeso y el 23% presentan sobrepeso (figura 30).

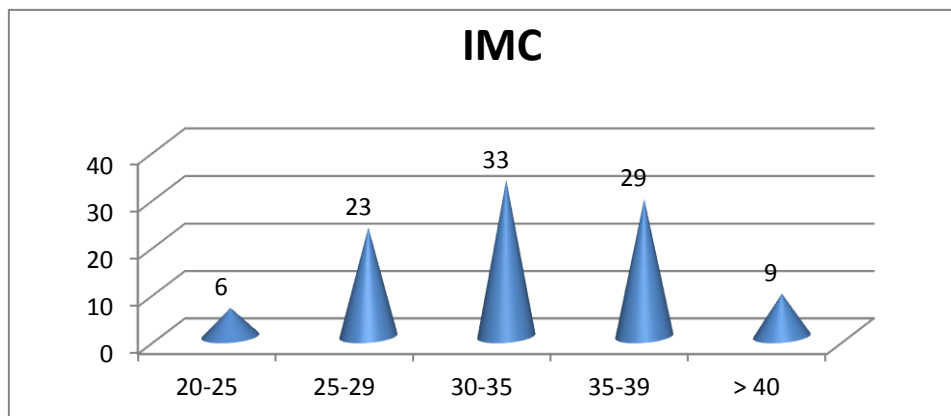


Figura 30. Clasificación por peso (IMC)

1.4. Distribución del SM según número de criterios

El 56 % de los sujetos reúnen 3 o más criterios de SM (figura 31).

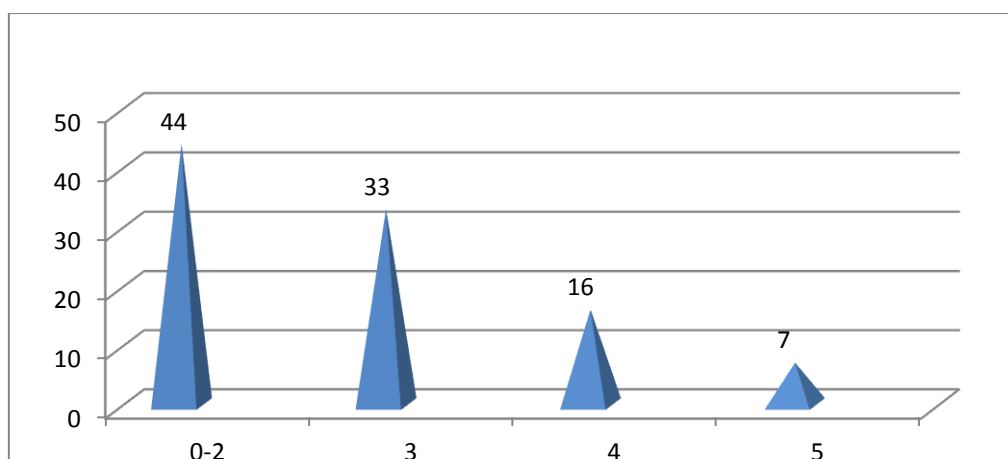


Figura 31. Distribución del síndrome metabólico según número de criterios

1.5. Grado de esteatosis por género

El 23 % de los sujetos no tiene esteatosis, y en el 58 % es de grado leve y moderado en ambos géneros ($p < 0,003$). El 19 % tiene esteatosis grado 3 (figura 32).

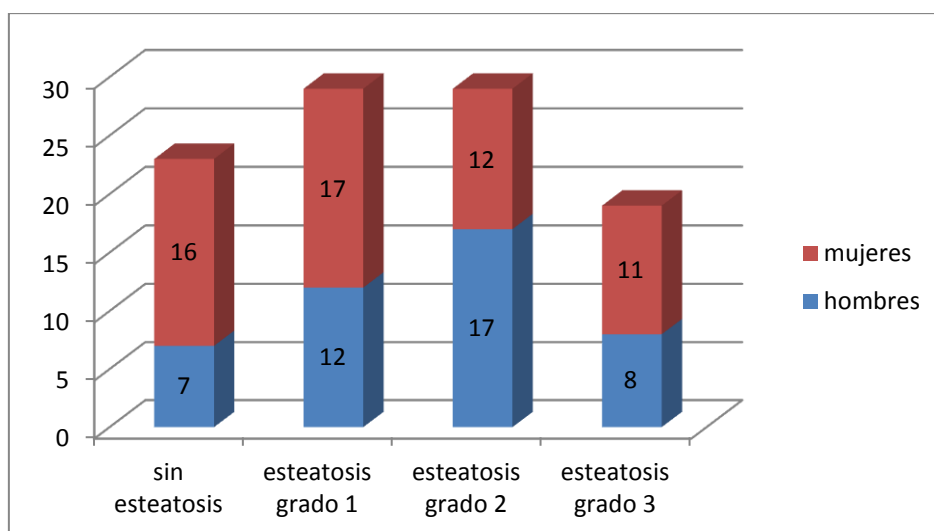


Figura 32. Grado de esteatosis por género

1.6. Grado de esteatosis y obesidad

Sólo 14 de los obesos no tienen esteatosis hepática y de los sujetos con normopeso, 13 tienen esteatosis en sus distintos grados, principalmente esteatosis leve (figura 33)

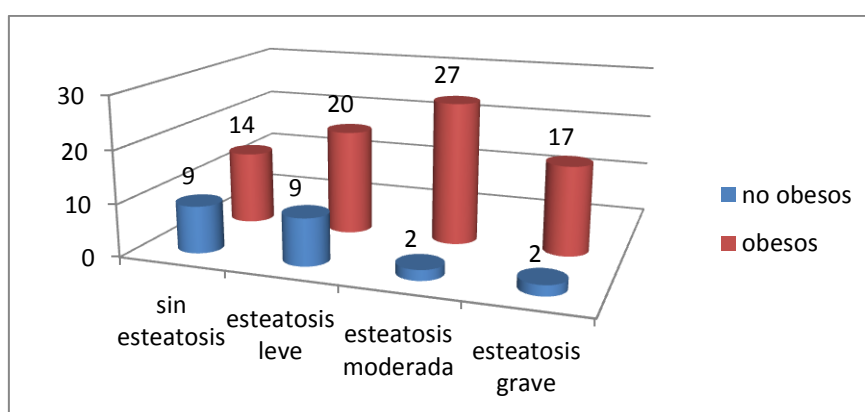


Figura 33. Grado de esteatosis y obesidad

1.7. Factores de riesgo

Los factores de riesgo más prevalentes de los pacientes estudiados son obesidad, que la presentan el 78 % de ellos, hipercolesterolemia el 73 %, DM el 62 % e HTA el 59 %.

Hipertrigliceridemia sólo presentan el 24 %. No son fumadores el 89 % y antecedentes familiares de accidente cerebrovascular (ACV) e infarto agudo de miocardio (IAM) sólo lo presentan el 17% y 20 %, respectivamente (Tabla IX).

Factores de riesgo	SÍ	NO
Antecedentes familiares de ACV	17	83
Antecedentes familiares IAM	20	80
Tabaquismo activo	11	89
Diabetes mellitus	62	38
Hipertensión arterial	59	41
Obesidad	78	22
Hipercolesterolemia	73	27
Hipertrigliceridemia	24	76

Tabla IX. Los principales factores de riesgo

1.8. Tratamiento farmacológico de la DM e HTA

Respecto al tratamiento farmacológico de la HTA, los IECAS/ARA 2, los toman el 51% de los sujetos, seguido de diuréticos el 35%. La metformina es el antidiabético que más toman el 29% de los diabéticos, y las incretinas el 10% (Tabla X).

ANTIDIABÉTICOS ORALES	SÍ	NO	ANTIHIPERTENSIVOS	SÍ	NO
Metformina	29	71	Calcioantagonistas	18	82
Sulfonilureas	2	98	Diuréticos	35	65
Repaglinida	2	98	IECAS/ARA II	51	49
Incretinas	10	90	Alfabloqueantes	1	99
Insulina	5	95	betabloqueantes	8	91

Tabla X. Tratamiento farmacológico de diabetes e hipertensión arterial

1.9. Tratamiento hipolipemiante y otros fármacos

El tratamiento hipolipemiante más usado son las estatinas por un 44% de los sujetos y los fibratos por un 11%. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) los toman el 65 % y los antiagregantes el 19%.

HIPOLIPEMIANTES	SÍ	NO	OTROS FÁRMACOS	SÍ	NO
Estatinas	44	56	Uricosúricos	4	96
Fibratos	11	89	Antiagregantes	19	81
Ezetimiba	2	98	IBP	65	35
			Analgésicos	18	82
			Antidepresivos	22	78

Tabla XI. Tratamiento hipolipemiante y otros fármacos

1.10. Parámetros clínicos y analíticos

La tabla XII describe los resultados de los diferentes parámetros clínicos y analíticos. Respecto a la HTA, el 78% tiene cifras de PAS ≤ 140 mmHg, y el 91% PAD ≤ 90 mmHg. El 69% presenta perímetro abdominal >102 cm.

Respecto a la glucemia basal, en el 55% es inferior a 110 mg/dl con una HbA1c $< 6,5\%$ el 75% de los pacientes.

El colesterol total < 200 mg/dl corresponde al 59 %, con LDLc < 130 mg/dl el 66 %. El 73 % de los pacientes tienen el HDLc > 45 mg/dl y los triglicéridos < 150 mg/dl el 64% del total.

En relación al perfil hepático la GOT ≤ 31 UI/L en el 85% de los pacientes, siendo GPT ≤ 31 UI/L en el 66% y la GGT ≤ 35 UI/L presente en el 58%.

PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS		VALORES
Presión arterial sistólica	≤ 140 mmHg (78%)	> 140 mmHg (22%)
Presión arterial diastólica	≤ 90 mmHg (91%)	> 90 mmHg (9%)
Perímetro abdominal	≤ 102 cm (31%)	> 102 cm (69%)
Glucemia basal	≤ 110 mg/dl (55%)	> 110 mg/dl (45%)
Hemoglobina A1c	≤ 6,5 % (75%)	> 6,5 % (25%)
Colesterol total	≤ 200 mg/dl (59%)	> 200 mg/dl (41%)
Colesterol LDL	≤ 130 mg/dl (66%)	> 130 mg/dl (33%)
Colesterol HDL	≤ 45 mg/dl (27%)	> 45 mg/dl (73%)
Triglicéridos	≤ 150 mg/dl (64%)	> 150 mg/dl (36%)
GOT	≤ 31 UI/L (85%)	> 31 UI/L (15%)
GPT	≤ 31 UI/L (66%)	> 31 UI/L (34%)
GGT	≤ 35 UI/L (58%)	> 35 UI/L (42%)
FA	≤ 104 UI/L (78%)	> 104 UI/L (21%)
Bilirrubina total	≤ 1,1 mg/dl (93%)	> 1,1 mg/dl (7%)
Urea	≤ 50 mg/dl (85%)	> 50 mg/dl (15%)
Creatinina	≤ 1,0 mg/dl (82%)	> 1,0 mg/dl (18%)
Ácido úrico	≤ 7 mg/dl (83%)	> 7 mg/dl (17%)
Ferritina	≤ 400 mg/dl (91%)	> 400 mg/dl (9%)
Proteínas totales	≤ 8,7 g/dl (100%)	> 8,7 g/dl (0%)
Albúmina	≤ 4,8 g/dl (83%)	> 4,8 g/dl (17%)
PCR	≤ 5 mg/dl (82%)	> 5 mg/dl (18%)
TSH	≤ 4.2 UI/ml (79%)	> 4.2 μUI/ml (21%)

Tabla XII. Valores de los distintos parámetros analíticos

1.11. Clasificación según perímetro abdominal

En la figura 34 destaca que el perímetro abdominal está alterado (> 102 cm) en el 69% de los pacientes, tanto hombres como mujeres, y sólo en 3 mujeres es < 88 cm.

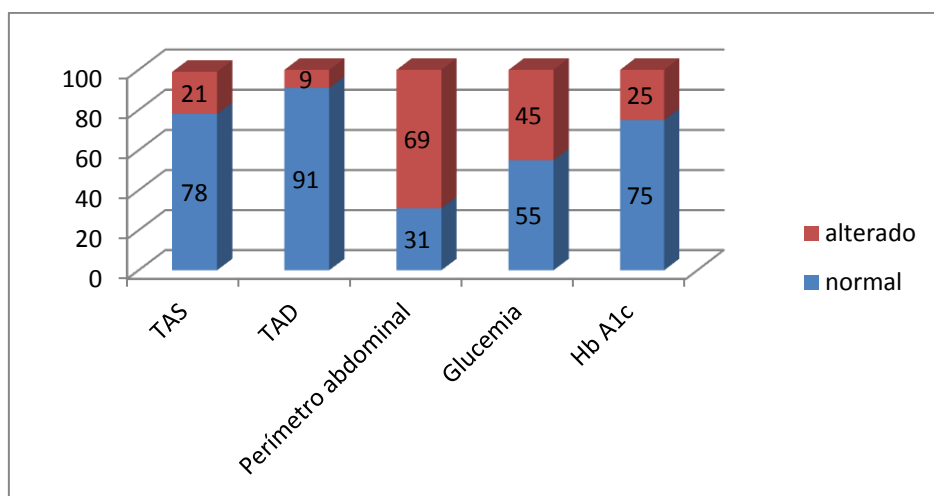


Figura 34. Control de los principales factores de riesgo medido en porcentajes

1.12. Parámetros de perfil hepático

En la figura 35 destaca que la GOT está dentro de los parámetros normales en el 85 % de los pacientes, seguida por GPT normal en el 66% y GPT en el 58% del total.

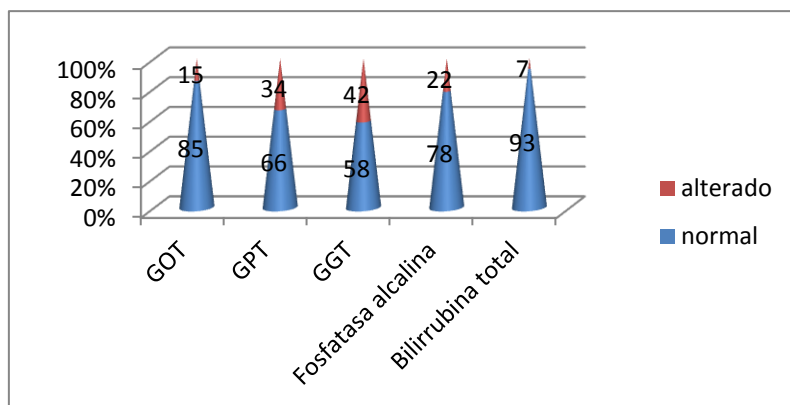


Figura 35. Resultados de los distintos parámetros del perfil hepático

1.13. Distribución por edades

El grupo de edad más frecuente de presentación de esteatosis es entre 50-70 años, cuya distribución mayoritariamente es de grado leve y moderado en el 28% del total en ambos casos, y en un 13% del grupo de edad de < 65 años de grado es grave (figura 36).

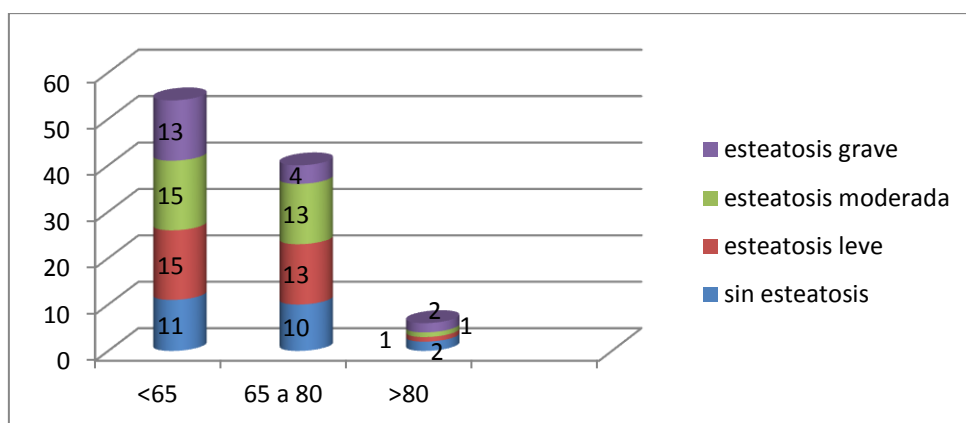


Figura 36. Distribución del grado de esteatosis por edades

1.14. Esteatosis y perímetro abdominal

La distribución de esteatosis en pacientes con perímetro abdominal >100 cm es estadísticamente significativa ($p = 0,017$) en relación a los pacientes con perímetro abdominal < 100 cm. El 65 % del total de pacientes con perímetro abdominal elevado presentan esteatosis en sus distintos grados (figura 37).

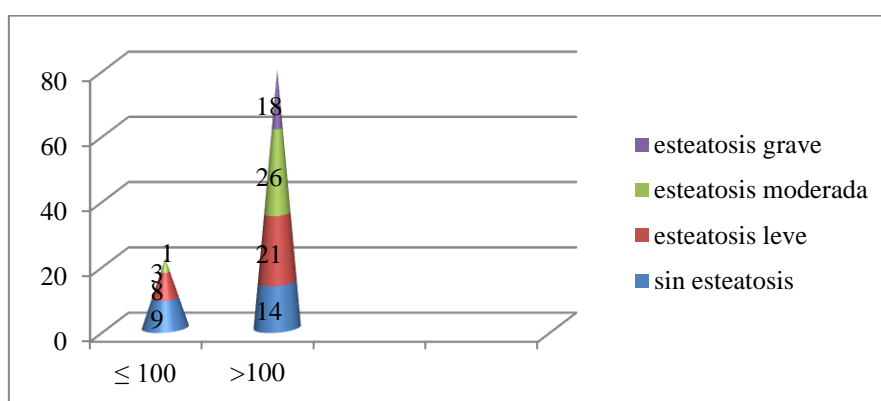


Figura 37. Clasificación según el perímetro abdominal

1.15. Esteatosis según IMC

En obesidad grado 2 y 3, el grado de esteatosis es moderado y grave, en 15 y 14 de los sujetos respectivamente. En la figura 38, destaca que a mayor grado de obesidad aumenta la gravedad de la esteatosis, siendo estadísticamente significativo ($p = 0,001$).

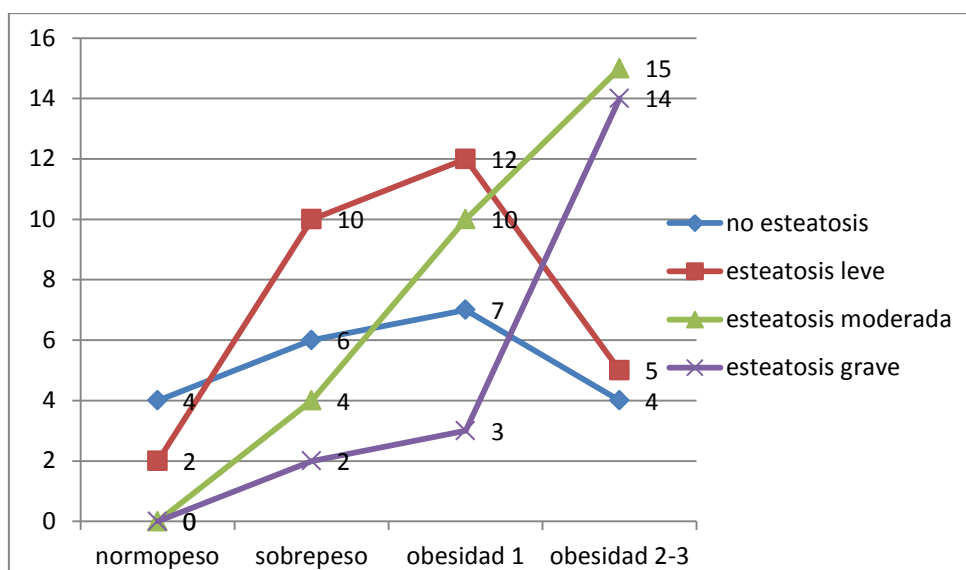


Figura 38. Esteatosis según IMC

1.16. Esteatosis según cifras de HDLc

Todos los pacientes con HDLc bajo, presentan esteatosis hepática. El 23% de los pacientes con HDLc > 40 mg/dl no tiene esteatosis hepática (figura 39).

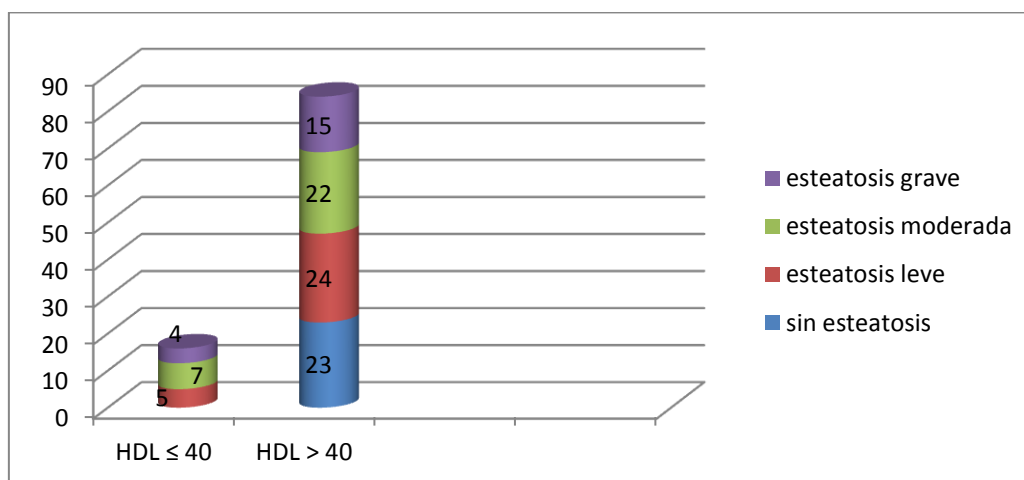


Figura 39. Distribución según cifras de HDLc

1.17. Esteatosis y cifras de triglicéridos

En la figura 40 destaca que las cifras de triglicéridos influyen en el grado de esteatosis. El 33 % de los pacientes con cifras de triglicéridos normales no tiene esteatosis, y solo el 5% con triglicéridos > 150 mg/dl no tiene esteatosis. El 95 % de los pacientes con hipertriglicericemia tiene esteatosis hepática en sus distintos grados ($p = 0,015$).

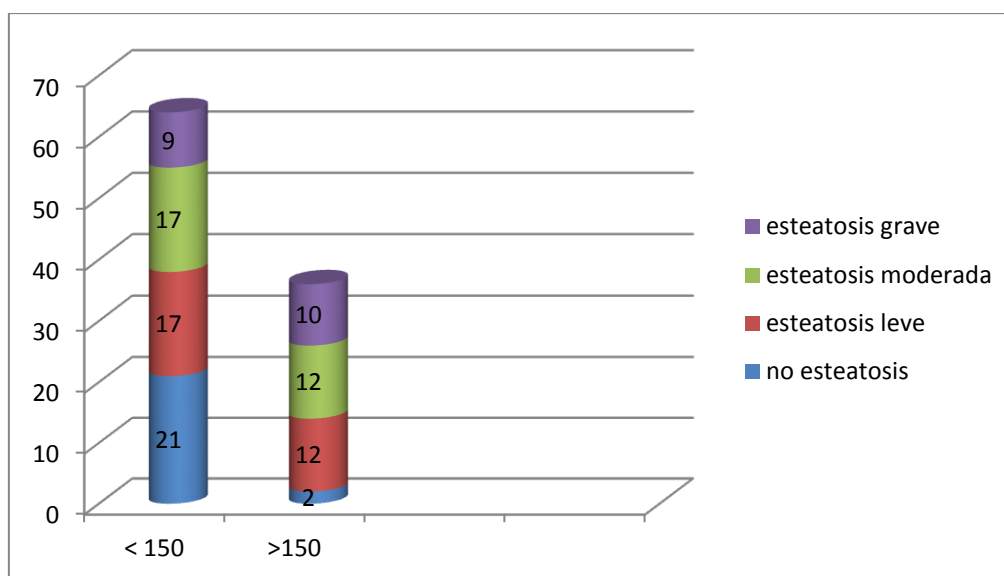


Figura 40. Según cifras de triglicéridos

1.18. Esteatosis y diabetes mellitus

Los pacientes con glucemias basales < 100 mg/dl (figura 41), presentan menor prevalencia de esteatosis hepática. En nuestro estudio 17 pacientes con glucemia basal <100 mg/dl no tienen esteatosis, mientras que de los diabéticos 12 de ellos tendrán esteatosis grave, siendo estadísticamente significativo ($p = 0,002$).

Lo mismo sucede con valores de HbA1c < 6,5 % (figura 42), los sujetos tienen menos esteatosis hepática que aquellos con HbA1c > 6,5% ($p = 0,004$).

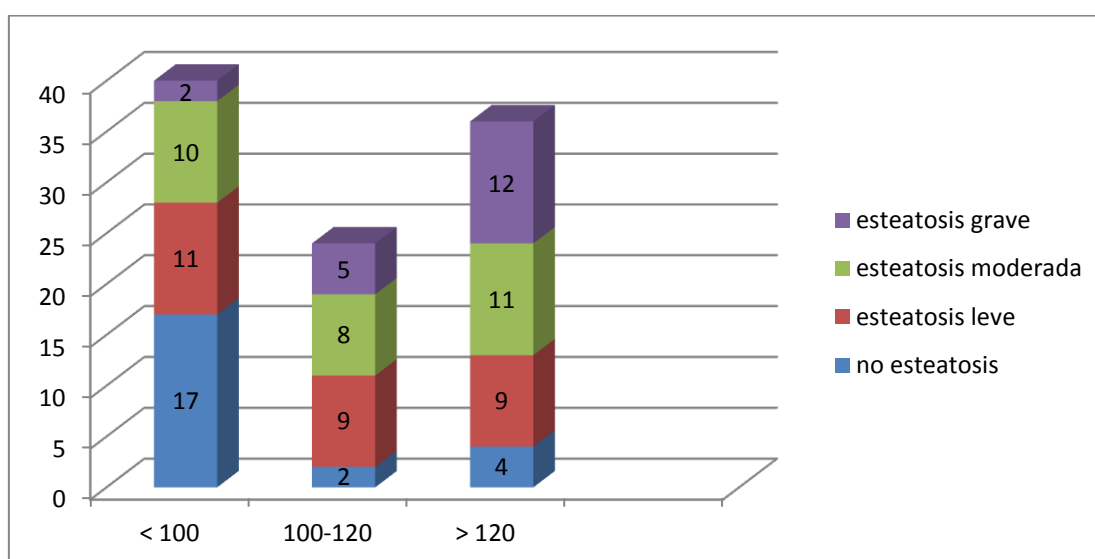


Figura 41. Esteatosis y diabetes mellitus

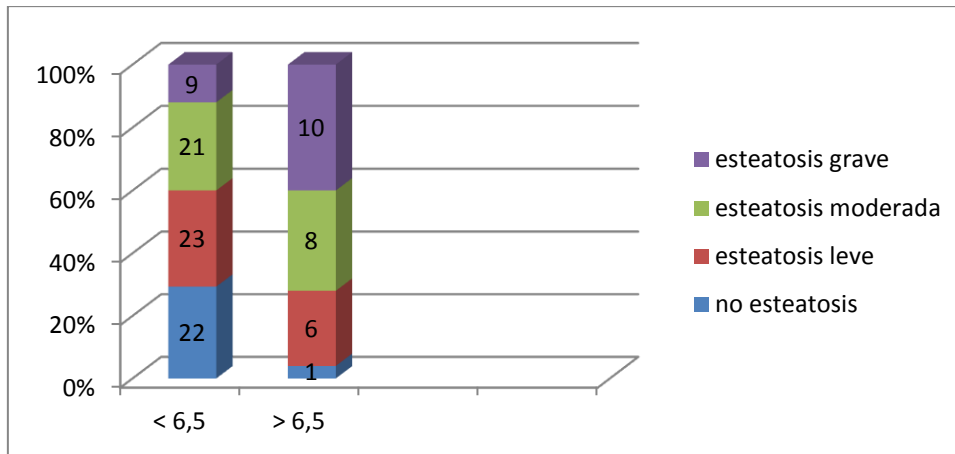


Figura 42. Esteatosis y hemoglobina glicosilada

1.19. Esteatosis e hipertensión arterial

Respecto al factor de riesgo HTA (figura 43), en nuestro estudio los pacientes hipertensos tienen más prevalencia de esteatosis hepática en sus diferentes grados. Por el contrario, 15 de los pacientes no hipertensos no tienen esteatosis, mientras que de los hipertensos sólo 8 no tendrán esteatosis hepática ($p = 0,027$).

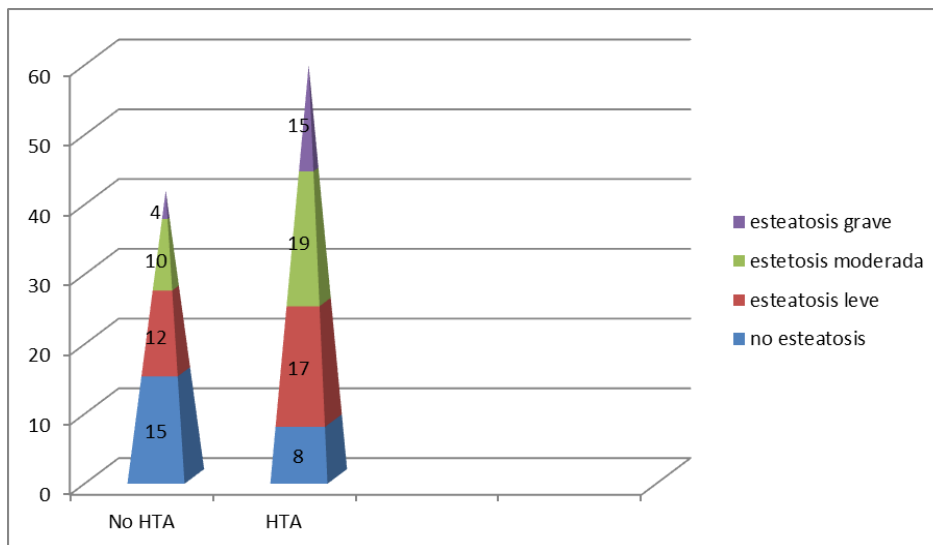


Figura 43. Esteatosis y HTA

1.20. Esteatosis y síndrome metabólico

En la figura 44 se observa que los pacientes con criterios de SM (3 o más) la presencia de esteatosis hepática es mayor, siendo estadísticamente significativo ($p = 0,006$).

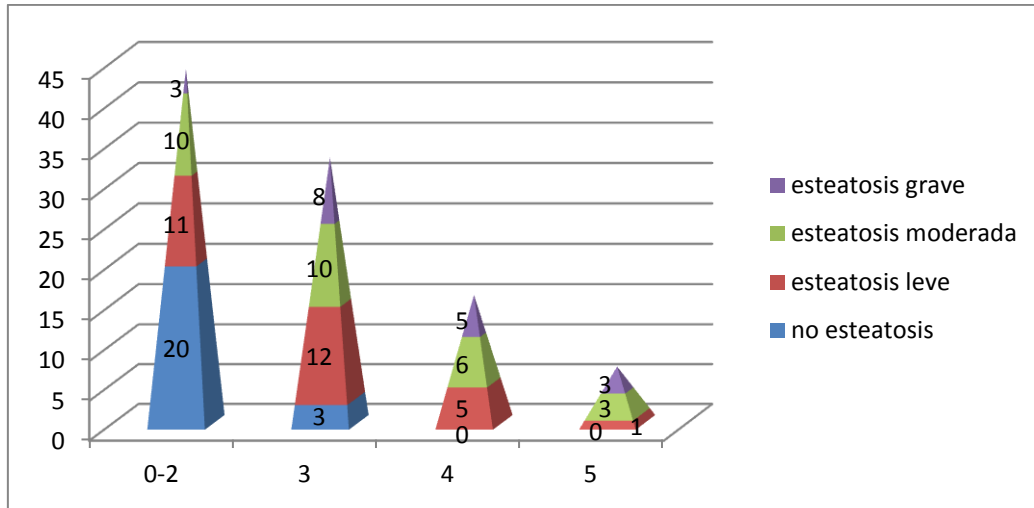


Figura 44. Esteatosis y síndrome metabólico

1.21. Esteatosis y metformina

Los pacientes en tratamiento con metformina (figura 45) tienen todos esteatosis hepática, aunque cerca del 30% de los sujetos tienen esteatosis hepática moderada y severa en los no tratados con metformina ($p = 0,002$), por lo que habría que destacar el efecto protector de la metformina en los pacientes con esteatosis.

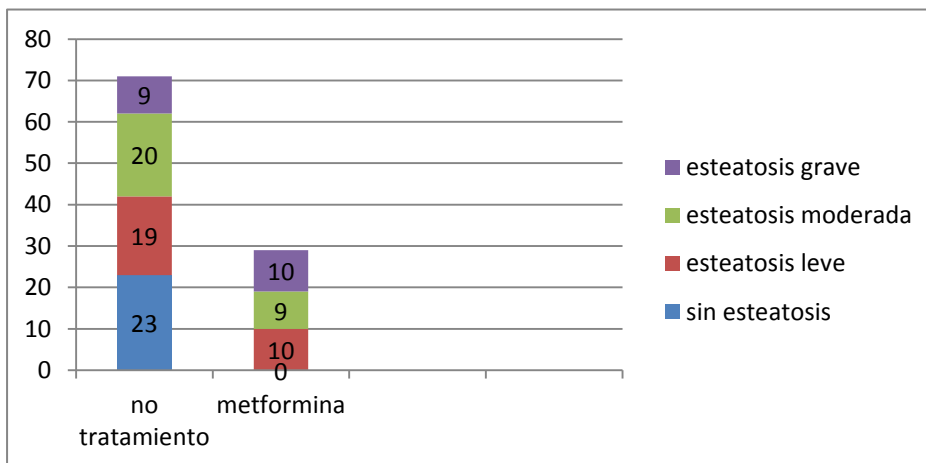


Figura 45. Esteatosis y metformina

1.22. Esteatosis e hipolipemiantes

También hay que destacar en nuestro estudio que los pacientes tratados con estatinas tienen menos esteatosis $p = 0,033$ (figura 46).

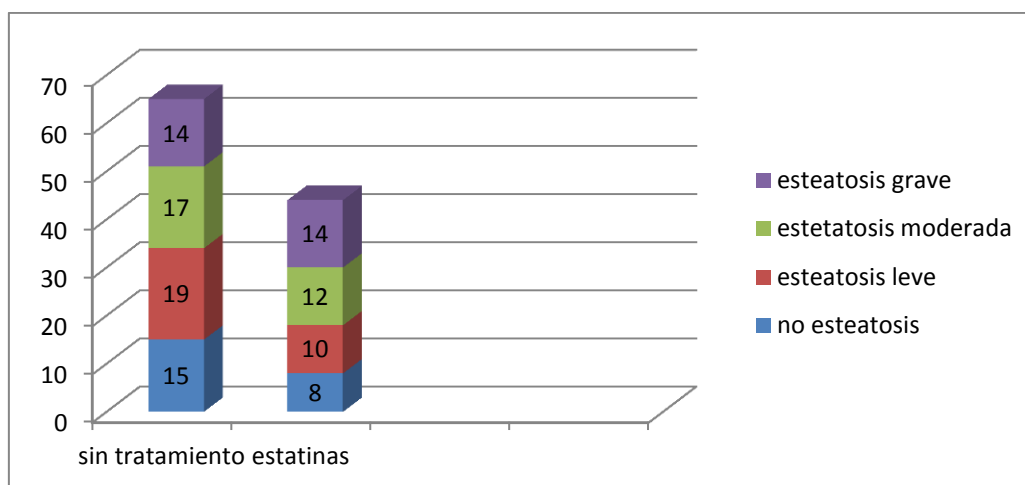


Figura 46. Esteatosis y estatinas

De los pacientes que toman fibratos (figura 47) de nuestro estudio no se ha encontrado relación estadísticamente significativa con el grado de esteatosis ($p = 0,17$).

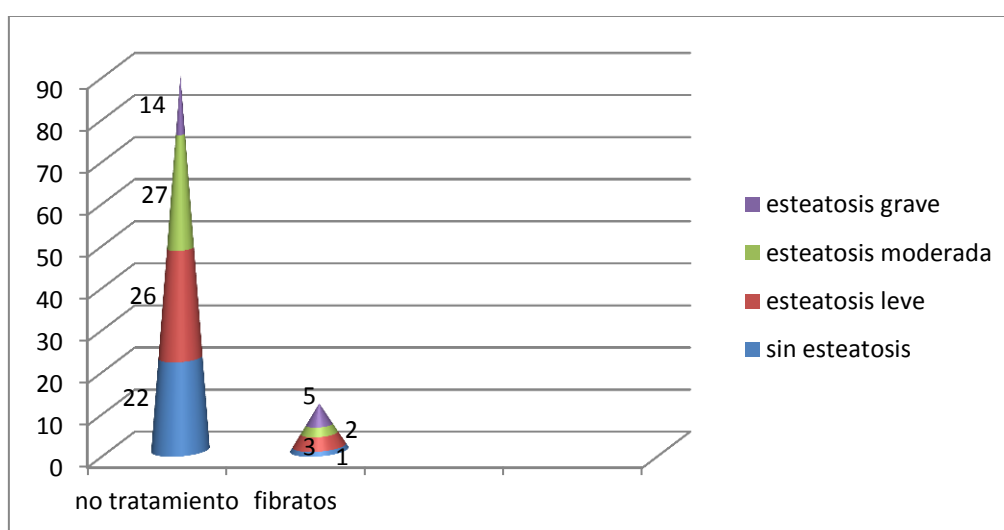


Figura 47. Esteatosis y fibratos

1.23. Esteatosis y riesgo cardiovascular

Al calcular el riesgo cardiovascular *score*, son pacientes de bajo riesgo cardiovascular el 64% del total, de riesgo intermedio el 31% y el 4 % de riesgo alto o muy alto (figura 48).

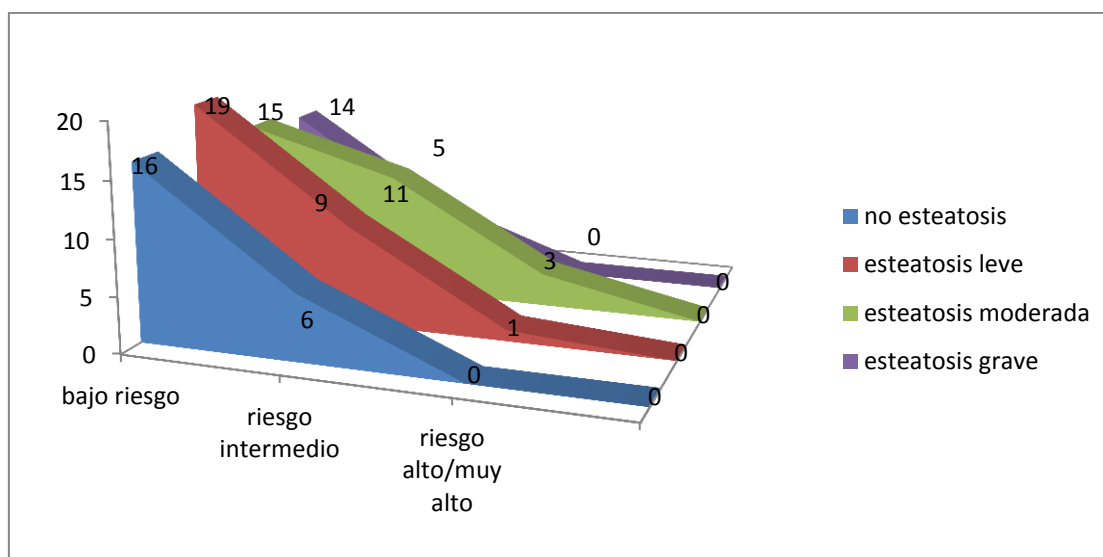


Figura 48. Riesgo cardiovascular *score* y esteatosis hepática

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

1. Esteatosis hepática

La EHGNA¹⁻⁵ es una enfermedad hepática inflamatoria de carácter crónico, de gran relevancia en la actualidad por su fuerte asociación con enfermedades de prevalencia creciente como la obesidad y la DM, hechos que nuestros resultados confirman, al encontrar una alta relación entre la aparición de EHGNA y el padecimiento de estas patologías ($p=0,02$). Existe una estrecha relación entre la aparición de EHNA y el número de criterios de síndrome metabólico ($p=0,000$). El HGNA es especialmente prevalente en pacientes obesos. La prevalencia de EHGNA²⁻⁶ oscila entre 10-25% de la población occidental, y asciende hasta 4,6 veces más en la población obesa. En nuestro estudio, la prevalencia de esteatosis hepática es del 72 % de los pacientes, siendo obesos el 78 %, de los cuales el 82 % tiene esteatosis en sus distintos grados, siendo estadísticamente significativo ($p=0,014$).

Así, en un estudio basado en necropsias de sujetos no seleccionados de la población general, Wanless y Lentz¹² encontraron esteatosis en el 70% de los pacientes obesos y en el 35% de los no obesos, EHNA en el 18,5% de los obesos y en el 2,7% de los no obesos había hallazgos de inflamación y fibrosis. Otros estudios realizados en obesos, mediante biopsias, muestran una prevalencia de HGNA alrededor del 60% y entre un 20% y un 25% de EHNA. Además, cuando se estudian pacientes diabéticos se observa que un 75% de los diabéticos tipo 2 tienen HGNA. Este proceso también afecta a la población infantil, estimándose una prevalencia de HGNA cercana al 2% entre niños y adolescentes.

Estudios epidemiológicos sugieren que hay una distribución uniforme de HGNA entre hombres y mujeres, aunque hay variaciones de género entre las diferentes tipos de gravedad. En numerosas series, se comprueba que las mujeres tienen la enfermedad más avanzada que los varones, lo que sugiere que en el género femenino el curso de la enfermedad podría ser más agresivo. En nuestro estudio la distribución de la esteatosis por géneros es similar, siendo de grado leve y moderado en ambos sexos, aunque las mujeres tienen mayor porcentaje de esteatosis grado 3 respecto al hombre. Diversos estudios muestran variaciones raciales¹⁰⁰⁻¹⁰¹, observándose que el HGNA parece ser menos prevalente en afroamericanos en comparación con europeos e hispanoamericanos. Esto puede deberse a diferencias genéticas en la distribución de la grasa corporal o en la termogénesis metabólica. También se han descrito asociaciones entre gemelos¹⁰², lo que sugiere que hay factores genéticos que predisponen al desarrollo de EHNA.

Aunque el modelo de la teoría del doble impacto es ampliamente aceptado para explicar la patogénesis del HGNA, los mecanismos específicos que median la progresión de la esteatosis a

esteatohepatitis y aquellos que se dirigen a mantenerse como esteatosis simple, en algunos pacientes son pobremente entendidos. La presencia de esteatosis es un prerequisite de esteatohepatitis, pero no es la causa de desarrollo de hígado graso. Algunos estudios recientes han encontrado que la acumulación de lípidos en el hígado puede ser un mecanismo protector para pacientes con obesidad, RI o elevación de ácidos grasos libres. Los hepatocitos, expuestos a altos niveles de circulación de ácidos grasos libres, y ácidos grasos libres almacenados en forma de TG podría facilitar el estrés oxidativo y la inflamación crónica, por tanto, prevenir el daño hepatocelular. Sin embargo, si elevados niveles de ácidos grasos libres en el torrente sanguíneo juegan un papel importante en la patogénesis del HGNA y si los niveles plasmáticos y en el hígado descienden en el plasma pueden ejercer un efecto protector sobre los hepatocitos todavía no aclarado.

El HGNA es un espectro de lesiones histológicas que van desde la esteatosis hasta esteatohepatitis y cirrosis. Es conocido que la esteatosis por sí misma se considera una enfermedad no progresiva, mientras que la esteatohepatitis es la constelación de lesiones con potencial para progresar¹⁰³: esteatosis macrovesicular de distribución difusa, inflamación lobular o parenquimatosa mixta, crónica y de polimorfonucleares, con o sin necrosis focal, y con grados variables de fibrosis perisinusoidal y perivenular, degeneración vesicular y presencia de cuerpos hialinos de *Mallory* y granulomas lipídicos. La combinación de esteatosis macrovesicular con cambios vacuolares de los hepatocitos y/o fibrosis perisinusoidal constituye el patrón histológico considerado diagnóstico de esteatohepatitis.

2. Técnicas diagnósticas

2.1. Ecografía

Muchos avances se han producido desde que se sospechase que la esteatosis hepática podía aparecer en pacientes con sobrepeso con o sin diabetes y sin estar expuestos a ingesta de alcohol. Las tres modalidades principales son: el ultrasonido, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM), pero ninguna distingue entre esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica.

La ecografía es la modalidad de elección para la determinación cualitativa de esteatosis¹⁴⁻¹⁶, pero en cierta forma es subjetiva y dependiente del operador: sólo detecta infiltración grasa de moderada a grave. Otra limitación es que la sensibilidad disminuye cuando la cantidad de infiltrado graso afecta menos de un tercio de los hepatocitos. Existe un sistema de graduación basado en estas características sonográficas, propuesto por varios grupos, para minimizar el sesgo por el observador

y mejorar el acuerdo diagnóstico. Ya que la distribución en parches de la enfermedad es difícil de determinar sólo por ecogenicidad, se reduce la certeza del sistema de graduación.

La sensibilidad del ultrasonido para detectar esteatosis hepática y fibrosis¹⁰⁴ varía en gran rango por diversos factores: primero, hay diferencias importantes en los criterios para definir esteatosis y fibrosis, particularmente la importancia de la atenuación posterior del rayo, pues tanto la esteatosis como la fibrosis producen un patrón de ecos brillantes, pero la fibrosis se caracteriza por un patrón áspero de ecos que se distingue de los ecos gruesos y finos de la esteatosis. Segundo, hay diferencia importante entre los transductores ultrasonográficos utilizados; la atenuación y dispersión posterior es considerablemente menor con el rayo de 3.5 MHz que con el de 5 MHz; además, se ha visto que al utilizar los transductores de 10 y 3.5 MHz de forma conjunta, la atenuación dependiente de la frecuencia de un rayo que pasa por el hígado se correlaciona con su contenido de grasa.

2.2. Tomografía axial computerizada

La densidad hepática estimada por TAC es más confiable que el ultrasonido para detectar y graduar la infiltración grasa del hígado. Al aumentar la esteatosis, la atenuación del hígado disminuye alrededor de 1.6 Unidades Hounsfield (UH) por cada miligramo de TG depositado por gramo de tejido hepático. En la TAC sin contraste, el valor de atenuación hepática normal (45 a 65 UH) es, en promedio, 10 UH mayor que la del bazo.

En los pacientes con cambios grasos, sin embargo, la densidad suele ser 10 UH menos que la del bazo en la TAC sin contraste y mayor de 25 UH con contraste. Aún más, se ha comunicado que la densidad hepática determinada por el índice de atenuación hígado-bazo (Índice H-B), en TAC sin contraste, se correlaciona con el grado de esteatosis macrovesicular. El índice de atenuación del hígado (IAH) y el del hígado-bazo son útiles para evaluar la historia natural del hígado graso y los cambios inducidos por el tratamiento.

La diferencia de atenuación hígado-bazo depende del tiempo en la TAC con contraste, y su sensibilidad varía con el tipo de escáner, la velocidad de inyección y el tiempo de las mediciones. Al utilizar un valor discriminatorio para la diferencia de H-B de 20.5 UH, entre 80 a 100 segundos después de la inyección, la sensibilidad y especificidad para diagnosticar hígado graso es de 86 y 87%, respectivamente; de los 100 a 120 segundos, y la diferencia en la atenuación hepática y esplénica de 18.5 UH tiene sensibilidad y especificidad de 93%. Las zonas libres de grasa resultan en especificidad más elevada y reducida sensibilidad que la TAC sin contraste. Finalmente, la sensibilidad se incrementa con la gravedad de la esteatosis.

2.3. Resonancia magnética

Las modalidades emergentes, como la resonancia magnética pesada por difusión y la resonancia magnética por espectroscopia¹⁰⁵, son capaces de distinguir, de forma no invasiva, la esteatohepatitis no alcohólica.

2.3.1. Resonancia magnética pesada por difusión

Distingue los tejidos a través de mediciones de sus coeficientes de difusión aparentes. Sus cambios específicos se correlacionan con la gravedad de la fibrosis; los coeficientes de difusión aparentes disminuyen al aumentar la esteatosis, la inflamación y la fibrosis.

2.3.2 Resonancia magnética por espectroscopia

Es un método no invasivo que distingue los procesos metabólicos implicados en la regeneración celular, por lo que puede evaluar la bioenergía del hígado y determina la concentración hepática de triglicéridos.

A diferencia de la TAC y la ultrasonografía, proporciona la determinación cuantitativa de triglicéridos hepáticos al medir directamente los protones de los grupos acilo. Este método evalúa un volumen hepático mucho mayor que el obtenido por biopsia, lo que minimiza los errores de muestreo. Los valores obtenidos por este tipo de resonancia se correlacionan con el análisis histomorfométrico de las biopsias, pero se observa un error sistémico cuando la concentración de triglicéridos es baja.

2.4. Biopsia hepática

Las indicaciones generales para solicitar biopsia hepática son para confirmar o excluir el diagnóstico de HGNA, diagnosticar otras enfermedades hepáticas y determinar el grado de daño hepático para evaluar posibles tratamientos y pronóstico. De acuerdo con las guías de 2012 de la Sociedad Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (*AASLD American Association for the Study of Liver Disease*), la biopsia hepática debería reservarse para sujetos que se beneficiaran, aquellos con diagnósticos no aclarados con técnicas habituales y para niños con diagnósticos no aclarados y a los que es necesario para pautar un tratamiento adecuado⁸³

La Sociedad Europea para el Estudio de Enfermedad Hepática difiere de la americana y recomienda la biopsia hepática en todos los pacientes sometidos a cirugía bariátrica y como un *Endpoint* en todos los ensayos clínicos. La biopsia hepática sería la prueba estándar en contra de los métodos no invasivos (serología e imagen), ya que la evaluación histológica es capaz de distinguir entre esteatohepatitis, una lesión que es potencialmente progresiva, de la no esteatohepatitis, lesión sin potencial de progresión.

En la práctica diaria, el solicitar biopsia hepática a cada paciente con sospecha de HGNA genera una controversia, por lo que no se considera una prueba de cribado. Existen estudios que apoyan el valor de la biopsia hepática. Gaido et al.¹⁰⁹ demostraron que el diagnóstico temprano a través de biopsia conlleva un descenso en la progresión a grado grave o incluso trasplante y como predictor de avance en la supervivencia en los pacientes con HGNA.

Entre las desventajas⁷: la biopsia hepática tiene un potencial error de muestreo, es un procedimiento invasivo, costoso, con variabilidad inter e intralaboratorio y propenso a complicaciones como son: dolor en el 20 a 30% de los pacientes; el 0.3% presentan complicaciones graves, siendo la mayor el sangrado requiriendo cirugía, y 0,03 a 0,1% fallecen por causas atribuibles al procedimiento. Debido a estas desventajas, el papel de la biopsia hepática es controvertido por los costos y riesgo de lesiones.

Al igual que ocurre en las hepatopatías de otras etiologías, el pronóstico de la enfermedad está también definido por el estadio en el que se encuentra y este depende del grado de fibrosis hepática. En la definición del estadio del HGNA, la biopsia hepática es definitiva. Se han buscado medios para obtener esta información sin necesidad de recurrir a la biopsia. Sin embargo, no son muchos los disponibles y menos los que descubren algo de utilidad.

El estudio de Angulo y cols.⁶⁹ refiere que la edad, la presencia de DM y el cociente AST/ALT predicen la presencia de fibrosis grave en pacientes con EHNA; sin embargo, no diferencia los pacientes con fibrosis importante de los que tienen fibrosis leve. Aunque en el estudio de Sorbi y cols.¹⁰⁶ se observa que el cociente AST/ALT aumenta a medida que lo hace el grado de fibrosis hepática en la HGNA, en el de Mofrad y cols.¹⁰⁷ se muestra que hay muchos pacientes con hepatopatía avanzada o cirrosis que mantienen transaminasas normales.

Más recientemente, Ledinghen y cols.¹⁰⁸ mostraron que los grados avanzados de fibrosis se asociaban significativamente con tasas de transaminasas mayores de dos veces la normalidad. También en el HGNA se han empleado los marcadores de fibrosis para valorar el estadio de esta enfermedad.

2.5. Marcadores bioquímicos

Como resultado de estas limitaciones, la predicción no invasiva de fibrosis hepática ha emergido como un campo importante de investigación como una alternativa diagnóstica. El desarrollo de inmunoensayos sensibles para detectar niveles séricos de un panel de moléculas que represente los constituyentes de la matriz y enzimas involucradas en la fibrosis y la fibrinólisis han sido investigados para ser utilizados como marcadores de fibrosis en un amplio rango de enfermedades hepáticas.

Diversos marcadores bioquímicos⁵⁷⁻⁵⁸ han demostrado su valor para la detección de fibrosis avanzada y cirrosis. Debido a que el hígado posee una variedad de funciones bioquímicas, sintéticas y excretoras, diversas pruebas bioquímicas son utilizadas en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hepáticas. Estas pruebas son comúnmente referidas colectivamente como pruebas de función hepática.

La utilización de estos biomarcadores permite la estimación de la prevalencia de la fibrosis avanzada, esteatosis y esteatohepatitis y sus factores de riesgo en pacientes hiperlipidémicos.

Entre las pruebas de matriz extracelular, el ácido hialurónico correlaciona mejor con fibrosis, péptido procolágeno tipo III, y degradación, como son el inhibidor tisular de metaloproteinasa 1, son menos predictivos que el ácido hialurónico.

2.6. Elastografía (fibroscan)

La elastografía⁵⁶ permite conocer la rigidez hepática mediante una exploración no invasiva, rápida, fácil, fiable y que ofrece un valor cuantitativo proporcional al grado de fibrosis hepática (figura 49). Estas características han permitido su rápida y amplia utilización en diferentes enfermedades crónicas del hígado que requieren una evaluación de la fibrosis hepática. Fraquelli et al.¹¹⁰ demostraron una excelente correlación tanto entre observadores como intraobservadores.

Respecto a su uso en pacientes con HGNA¹⁰⁵, durante la Semana de Enfermedades Digestivas (*Digestive Disease Week*) del 2006, en Los Ángeles, California, Fukuzawa y su grupo¹¹¹ confirmaron que la elastometría puede determinar la progresión de fibrosis hepática en los pacientes con EHNA y es efectiva para su vigilancia a largo plazo. En los pacientes que tuvieron confirmación de EHNA por histopatología, el análisis multivariado de Kelleher y cols.¹¹², demostró que la dureza del hígado, evaluado por FibroScan, y la edad son factores pronósticos de fibrosis. Sin embargo, Munteanu y su grupo¹¹³ encontraron variabilidad significativa interobservador al medir la dureza del hígado, y concluyeron que el FibroScan no es un sistema confiable para establecer el diagnóstico de fibrosis avanzada en pacientes con obesidad visceral o esteatosis.

Debe tenerse en cuenta, además, las limitaciones de esta técnica⁵⁶. La penetración del pulso mecánico-ultrasónico puede estar disminuida o ausente en pacientes con espacios intercostales estrechos y en pacientes obesos o con ascitis. En estos pacientes se pueden obtener registros anómalos o ausencia de registros a pesar de realizar múltiples mediciones. La tasa de fracasos en los que no se obtienen resultados oscila en torno al 4,5% de las exploraciones realizadas, y el principal factor causante es un elevado IMC

Ya que la mayoría de los pacientes con hígado graso no alcohólico son obesos, Kelleher y cols¹¹² realizaron un estudio en 129 pacientes con confirmación histopatológica de EHNA o cirrosis criptogénica asociada con obesidad y diabetes, los autores encontraron que el IMC de hasta 40 no es una contraindicación para medir la dureza hepática.

Elastografía hepática transitoria: Fibroscan®

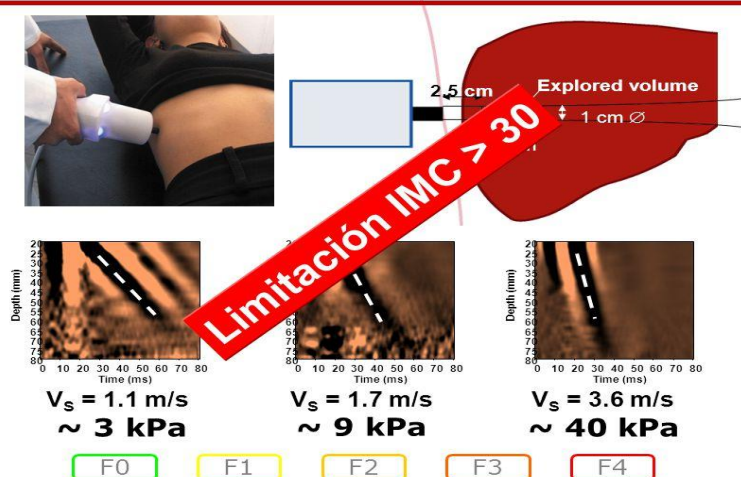


Figura 49. Determinación de la rigidez hepática con el fibroscan (adaptado de Castera et al.¹¹⁴)

Las características propias del Fibroscan® como técnica no invasiva, fácil, rápida, reproducible y fiable, lo convierten en la alternativa a la biopsia más importante para identificar fibrosis significativa o cirrosis. El personal no médico puede realizar la exploración tras un corto aprendizaje. Sin embargo, la interpretación de los resultados debe ser realizada por personal con conocimientos sobre las propiedades y limitaciones de la técnica. La fiabilidad diagnóstica del FS es elevada, pero los valores de referencia pueden variar según las características del paciente, la etiología de la enfermedad y la presencia de factores que modifiquen la consistencia del hígado. Por todo esto, es recomendable la realización de mediciones repetidas y el seguimiento de los pacientes. Además, la combinación con otros métodos no invasivos puede mejorar sus resultados, aunque se requieren más estudios que evalúen estas posibilidades.

La edad y la RI se han mostrado predictivos de fibrosis avanzada; sin embargo, esta relación no se ha observado tan claramente en los estudios de seguimiento. Recientemente, Yoneda et al.¹¹⁵ han demostrado el elevado valor diagnóstico de la ET para identificar fibrosis significativa y cirrosis en pacientes con EHGNA. No obstante, son necesarios más estudios y con mayor número de pacientes para identificar los valores de referencia de ET en las diferentes presentaciones de la EHGNA.

Pruebas diagnósticas	Sensibilidad	Especificidad	Ventajas	Inconvenientes
Ecografía	87% (60-100)	86 % (56-95)	Inocua, barata, fácilmente reproducible, accesible. A más infiltración grasa aumenta sensibilidad y especificidad. La ecografía con contraste podría ayudar a diferenciar a pacientes con EHNA de los que no la tienen.	Observador dependiente, Difícilmente distingue fibrosis hepática de cirrosis. Es poco fiable para detectar esteatosis inferior al 30%.
Tomografía axial computerizada	86 %	87%	Permite evaluar la estructura del hígado y detectar subjetiva u objetivamente la presencia de grasa en este.	Alto coste Radiaciones No es capaz de diferenciar esteatosis de EHNA
Resonancia magnética	88-100 %	90-93%	Buena caracterización de las enfermedades hepáticas. Puede cuantificar el grado de esteatosis y detecta grados más bajos de esteatosis (hasta del 3%). No utiliza radiación ionizante ni medios de contraste yodados.	Alto coste Poco accesible Tampoco esta técnica da información en relación con la presencia de inflamación o fibrosis propia de EHNA.
Elastografía	91 %	75 %	Buena precisión para la detección de fibrosis avanzada y cirrosis. rápida, fácil, fiable.	La obesidad, los espacios intercostales estrechos y la presencia de ascitis. Poca experiencia.
Marcadores clínicos y serológicos	Variable, depende del test que se aplique.	Variable, depende del test que se aplique.	Útiles para detectar fibrosis avanzada	Poca experiencia Coste La mayoría no financiación por SNS. Variación de parámetros por enfermedades concomitantes.
Biopsia hepática	95 %	100 %	Sólo con una muestra se puede conocer si existe EHNA o fibrosis.	Invasiva Problemas de muestreo, variabilidad en la interpretación y posibilidad de complicaciones relacionadas con el procedimiento.

Tabla XIII. Diferencias entre las distintas técnicas diagnósticas de HGNA⁵

3. Síndrome metabólico

El SM es una asociación de factores de riesgo con una alta prevalencia, especialmente en los pacientes con alguna afección cardiovascular. La mayoría de las series coincide en que la prevalencia se encuentra en torno al 24% en la población general y cerca del 50% en los pacientes con cardiopatía isquémica o alguna otra afección vascular. La prevalencia aumenta paralelamente con la edad y el sobrepeso. La prevalencia en España está menos analizada y los primeros estudios reflejan prevalencias de SM similares a las de los estudios internacionales³⁵⁻³⁹. En nuestro estudio el 46 % de los sujetos cumplen criterios de síndrome metabólico. La prevalencia global de SM (estudio NAHNES III)³² fue del 24%, ligeramente superior en los varones (el 24 frente al 23,4%). Aparte de relevantes diferencias interraciales, este estudio demostró que la prevalencia de SM aumenta de forma paralela con la edad y supera el 40% en los mayores de 60 años. Además, los sujetos que tenían SM mostraban mayor prevalencia de cardiopatía isquémica que los diagnosticados de DM sin SM (el 13,9 frente al 7,5%; $p < 0,001$), pero mucho menor que la de los que presentaban ambas entidades (19,2%).

Análisis subsiguientes del NHANES III han demostrado que el SM se asocia independientemente con los accidentes cerebrovasculares, la microalbuminuria o la insuficiencia renal. Un análisis muy revelador fue el de 1.960 adolescentes con edades comprendidas entre los 12 y 19 años con criterios de SM adaptados para estas edades. En esta muestra se encontró que dos tercios de la población presentaban algún criterio diagnóstico de SM y que la obesidad abdominal o la glucemia basal alterada estaban presentes en cerca del 30 %. La prevalencia de SM fue del 9,2 % en la muestra, pero en los individuos con un índice de masa corporal superior al percentil 85, la prevalencia superaba el 31%.

De los resultados obtenidos en nuestro estudio, destaca que el 56 % de los sujetos cumplen 3 o más criterios de SM (según criterios de la nueva actualización de 2005 de NCEP-ATP III), siendo estadísticamente significativa su relación con el grado de esteatosis hepática ($p = 0.006$).

El Registro Nacional de SM (Registro MESYAS: *Metabolic Syndrome in Active Subjects*)³⁶ fue promovido por la Sección de Cardiología Preventiva de la Sociedad Española de Cardiología con la idea de analizar la prevalencia de SM en una amplia muestra española. Se decidió incluir a sujetos laboralmente activos por ser un colectivo ampliamente accesible a través de las mutuas de sus empresas y abarcar una franja de edad en la que tienen mayor incidencia las enfermedades cardiovasculares.

Además, es en este colectivo donde los años potenciales de vida perdidos, las bajas laborales o las incapacidades tienen mayor relevancia socioeconómica. En fases posteriores del Registro

MESYAS, ya diseñadas, se pretende evaluar prospectivamente la incidencia de SM y el impacto específico sobre las enfermedades cardiovasculares.

Casi simultáneamente se dio a conocer los resultados de un estudio comparativo de pacientes con o sin cardiopatía isquémica que coincidían con los publicados en series internacionales respecto a que los pacientes con cardiopatía isquémica muestran una prevalencia de SM mucho más elevada de SM. Concretamente, en este estudio¹³⁵, el 41,1% de los pacientes que habían presentado un infarto de miocardio fue diagnosticado de SM.

3.1. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus está presente en el 62 % de los sujetos. El 55% de los pacientes tienen glucemias ≤ 110 mg/dl. Los pacientes con glucemias basales < 100 mg/dl (figura 41), presentan menor prevalencia de esteatosis hepática.

Los pacientes en tratamiento con metformina (figura 45) tienen todos esteatosis hepática, aunque cerca del 30 % de los sujetos tienen esteatosis hepática moderada y grave en los no tratados con metformina ($p= 0,002$), por lo que habría que destacar el efecto protector de la metformina en los pacientes con esteatosis. Aunque no se conoce bien el mecanismo de acción de la metformina, su efecto farmacológico se debe a que mejora la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo y muscular, con lo que se produce un descenso de glucemia basal, aumento de HDLc, pérdida de peso con lo que puede ser una ventaja en los pacientes con EHNA y sobrepeso. Sin embargo, no se ha comprobado su beneficio a nivel histológico hepático¹¹⁶

Actualmente, hay creciente evidencia que sugiere que EHNA no es un mero marcador de enfermedad cardiovascular pero sí podría estar relacionado con el incremento del RCV independientemente de los componentes del SM, aunque esta hipótesis necesita ser confirmada con amplios estudios. En un estudio llamado *Valpolicella Heart Diabetes Study*¹¹⁷ realizado con 2103 pacientes diabéticos en el año 2000 se concluyó que la presencia de EHNA en los pacientes diabéticos tenía asociación con el incremento de enfermedad cardiovascular independientemente de los componentes del síndrome metabólico, aunque esta hipótesis necesita ser verificada con amplios estudios. Evaluaron que EHNA diagnosticada por ecografía predice el riesgo de incidencia de eventos cardiovasculares en esa cohorte de sujetos diabéticos tipo 2. Notablemente esta asociación parece ser independiente de la presencia de los factores de riesgo, lo que sugiere que EHNA pudiese conferir un RCV añadido superior a lo esperado por la elevada prevalencia de los factores de riesgo metabólicos subyacentes.

Los posibles mediadores moleculares de EHNA y enfermedad cardiovascular han sido ampliamente revisados pero se incluye la relación de proaterogénicos mediadores del hígado como

son los marcadores inflamatorios PCR, fibrinógeno y activador inhibidor del plasminógeno-1 con la enfermedad cardiovascular¹¹⁸.

3.2. Hipertensión arterial

Respecto a la HTA, en nuestro estudio, el 59% de los pacientes son hipertensos y están tratados con fármacos en orden de frecuencia: IECAS/ARA 2, diuréticos y calcioantagonistas. En general, en los estudios internacionales¹²⁰ se ha encontrado que el criterio de PA está presente en el 35-60% de los sujetos incluidos, con una amplia variación en función de si los estudios son de prevención primaria o secundaria. En nuestros resultados los sujetos hipertensos tienen más prevalencia de esteatosis hepática en sus diferentes grados y no se ha observado relación estadísticamente significativa entre los fármacos antihipertensivos y la esteatosis hepática.

En una revisión sobre la EHNA realizada en 2014 por Mariana Verdelho y Helena Cortez¹¹⁹, concluyen que los ARA II, serían los más indicados en pacientes con EHNA. De hecho, Losartán ha demostrado que descende la fibrosis hepática y la activación de células estrelladas en un estudio piloto pequeño (n: 7)¹²¹. Telmisartán es un fármaco que a diferencia de los de su misma clase, presenta un efecto anti estatogénico y acción insulino sensible a través de sus efectos agonistas sobre PPAR-g¹²².

Este efecto sobre PPAR-G tiene potencialmente importantes implicaciones en el tratamiento del SM, DM y otras patologías en las que fuera responsable PPRA. Puesto que la HTA se presenta junto a RI y dislipemia, la posibilidad de que ciertos fármacos puedan emplearse además de como antihipertensivo es de relevada implicación clínica¹²³. Los estudios realizados sugieren que telmisartán puede ser una excepción respecto al resto de ARA II en este estudio, por lo que habría que investigar nuevas estrategias para descubrir fármacos que puedan mejorar muchas, si no todas las alteraciones bioquímicas y sobretodo la presión arterial que intervienen en el SM.

Las interrelaciones entre la HTA y el SM obedecen a nexos fisiopatológicos comunes y tienen importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas¹²⁴. Esta asociación fisiopatológica entre HTA y SM conduce, además al aumento del RCV. El SM potencia los efectos dañinos de la HTA sobre las arterias al aumentar la rigidez arterial y multiplica el riesgo de presentar alguna complicación cardiovascular.

3.3. Dislipemia

El 73% de los sujetos del estudio tienen hipercolesterolemia pura. En nuestro análisis no hemos encontrado resultados estadísticamente significativos entre colesterol total ($p = 0,427$), las fracciones de HDLc ($p = 0,102$) y LDLc ($p = 0,554$), con la esteatosis hepática. El tratamiento hipolipemiante más usado son las estatinas por el 44% de los sujetos. En un estudio prospectivo¹²⁵

que incluía a 31 pacientes dislipémicos con biopsia diagnóstica de esteatohepatitis, los cuales recibieron atorvastatina, 10 mg durante 24 meses, además de consejos dietéticos. Concluyeron que el tratamiento prolongado con atorvastatina mejora los parámetros analíticos e histológicos de la esteatohepatitis en pacientes con dislipemia asociada. Además de normalizar los parámetros lipídicos, la densidad hepática fue significativamente mejorada sin cambios llamativos en la grasa visceral. No observaron elevación de enzimas hepáticas durante el tratamiento con atorvastatina.

La hipertrigliceridemia está presente en el 24 % de los pacientes. El 33% de los sujetos con cifras de TG normales no tienen esteatosis, y solo el 5% con triglicéridos > 150 mg/dl no tienen esteatosis. El 95% de los sujetos con hipertrigliceridemia tienen esteatosis hepática en sus distintos grados ($p = 0,015$).

En un estudio español¹²⁶ desarrollado en 2010 donde se incluyeron un total de 649 sujetos, 321 de ellos (49,5%) tenían una EHGNA. Además de una mayor prevalencia de alteraciones en las enzimas hepáticas, la presencia de EHGNA se asoció con un mayor índice de masa corporal ($p < 0,001$) y perímetro abdominal ($p < 0,001$) y una mayor prevalencia de SM ($p < 0,001$). No existieron diferencias entre ambos grupos en la concentración de triglicéridos ni en la prevalencia de diabetes. Un 52,4% del total de participantes tenía un riesgo de cardiovascular $\geq 20\%$, sin diferencias en función de la presencia de HGNA.

En el estudio no observaron diferencias en la concentración basal de TG entre pacientes con EHGNA y sin ella, lo que implica que otros mecanismos, además de la hipertrigliceridemia, participarían en su desarrollo. No obstante, debe tenerse presente que todos los pacientes del registro fueron incluidos por el hecho de ser hipertrigliceridémicos, lo que podía contribuir a la ausencia de diferencias en la concentración basal de TG entre los afectados por EHGNA y los que no padecían esteatosis. Sin embargo, no puede descartarse totalmente un papel central de los triglicéridos si consideramos el carácter heterogéneo de las hipertrigliceridemias y las posibles diferencias en su respuesta postprandial. Dada la naturaleza de este trabajo, obtenido de la práctica clínica habitual, no ha sido posible evaluar estos aspectos.

Los datos también indican que estos pacientes hipertrigliceridémicos con esteatosis no tienen un mayor riesgo cardiovascular estimado mediante la ecuación de Framingham¹³².

Un estudio experimental¹²⁷⁻¹²⁸ desarrollado con ratas analiza los cambios tiempo dependientes de los niveles de TG y ácidos grasos libres en sangre y en el hígado después de 24 semanas con sobrecargada dieta rica en grasas en ratas obesas con EHNA para así clarificar el papel de los niveles altos de ácidos grasos libres en la progresión del daño hepático.

La acumulación de TG hepática no causa daño celular en el hígado; más bien, los ácidos grasos libres o sus metabolitos son los responsables del daño hepático a través del incremento del estrés oxidativo. Se sugiere que los esfuerzos terapéuticos para prevenir la progresión del daño hepático deberían focalizarse en reducir la carga de ácidos grasos transportados al hígado o aquellos que se sintetizan en el hígado.

3.4. Enzimas hepáticas

Al observar los parámetros hepáticos: transaminasas, fosfatasa alcalina, LDH y bilirrubina, la media de estos se encuentran en rango normal, siendo el cociente ALT/AST menor de 1: 0,77.

La historia clínica y las determinaciones analíticas sirven para descartar una enfermedad hepática de otra etiología y para apoyar el diagnóstico de la EHGNA. Debe descartarse de manera cuidadosa el consumo excesivo de alcohol. Para ello, es necesario el interrogatorio del paciente y de sus familiares, así como valorar algunas pruebas analíticas como el volumen corpuscular medio de los hematíes o el cociente aspartatoaminotransferasa/alanina-aminotransferasa (AST/ALT).

Aunque el límite de consumo de alcohol no está bien establecido, se podría considerar como no responsable de la enfermedad un consumo de hasta 20 g/día en las mujeres y de 30 g/día en los varones¹⁴. En relación con las determinaciones analíticas, los pacientes presentan una moderada elevación de las transaminasas, siendo el cociente ALT/AST superior a 1. Ésta puede ser la única alteración biológica, aunque también suelen presentar una moderada elevación de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y de la fosfatasa alcalina.

El resto de las pruebas de función hepática son normales, excepto cuando la enfermedad está en fase de cirrosis. Aproximadamente la mitad de los pacientes con EHNA presentan una ferritina sérica elevada con una saturación de la transferrina normal⁸⁻¹¹. En nuestro estudio a pesar de tratarse de una enfermedad hepática inflamatoria de carácter crónico no hemos apreciado elevación de los parámetros hepáticos, sobre todo en las transaminasas GOT, GPT y GGT que deberían estar aumentadas en proporción a la inflamación o gravedad de la enfermedad hepática. Habría que correlacionar estos datos con un diagnóstico del grado de fibrosis hepática más concreto con la elastografía hepática^{56, 64}.

3.5. Riesgo cardiovascular

La EHGNA se presenta como un problema de salud cada vez más importante en la población general, tanto por su alta incidencia como por su morbilidad.

La elevada incidencia y prevalencia se debe a una estrecha relación con el SM; de hecho, existe una serie de FR comunes, como la DM, obesidad, RI o hiperlipidemia implicados en el

desarrollo tanto de la ECV como HGNA. Además, esta enfermedad hepática asociada a trastornos metabólicos se asocia a morbilidad, tanto cardiovascular como hepática, incluido el desarrollo de cirrosis y también, hepatocarcinoma.

Estudios recientes demuestran una estrecha relación entre la presencia de HGNA y la arterioesclerosis subclínica. En un estudio realizado por Mohammadi et al.¹³⁰ se compararon 250 pacientes con diagnóstico de HGNA (mediante ecografía) con 85 sujetos control aleatorizados según edad y género, en relación con el grosor de la capa íntima-media carotídea y la presencia de placas ateroscleróticas en dicha arteria. Se trata de individuos con SM y tras el análisis multivariante, la presencia de HGNA se relacionó con el engrosamiento de la capa íntima-media ($p = 0,001$), independientemente de otros factores de riesgo aterogénicos asociados con el SM.

Los estudios acerca de la mortalidad cardiovascular son más escasos y menos clarificadores. En un estudio reciente publicado por Wong et al.¹³¹ se incluyeron 612 pacientes con indicación clínica de coronariografía. Los pacientes se clasificaron en EHGNA ($n = 356$; 58,2%) mediante ecografía alterada o no EHGNA ecografía hepática normal. Se consideró enfermedad coronaria significativa una estenosis superior al 50% en al menos, una arteria coronaria, lo que se detectó en 456 sujetos (76%).

Los pacientes con hígado graso mostraron una prevalencia de enfermedad coronaria significativa del 84,6% (301/356), mientras que esta cifra descendía hasta el 64,1% (164/256) si no mostraban HGNA ($p < 0,001$). No obstante, la EHGNA no pudo predecir la mortalidad cardiovascular en estos pacientes con enfermedad coronaria establecida.

En nuestro estudio al calcular el RCV de los pacientes según la tabla *score*, la cual nos calcula el riesgo de mortalidad cardiovascular en 10 años, los resultados obtenidos son que el 64% de los sujetos tienen riesgo bajo y un 31 % riesgo intermedio. La limitación de esta tabla es que el límite de edad analizada es hasta 65 años.

En definitiva, esta asociación entre enfermedad aterosclerótica subclínica e HGNA otorga una nueva dimensión a la práctica clínica diaria. La detección de un sujeto con HGNA (enfermedad hepática más común en la población) debería alertarnos sobre la existencia de un mayor riesgo cardiovascular y ser más agresivos en la búsqueda de la prevención primaria, para lo cual resulta determinante la realización de pruebas de detección de aterosclerosis subclínica.

El tratamiento correcto del HGNA con la aparición de nuevas posibilidades terapéuticas, permitirá modificar la historia natural de la enfermedad tanto hepática como aterosclerótica.

4. Tratamiento farmacológico

En la actualidad no existe un tratamiento específico para el HGNA y éste consiste en tratar el factor etiológico causal, es decir, la obesidad, la DM y la dislipemia. Sin embargo, de entrada se deben aplicar una serie de medidas generales consistentes en evitar el alcohol, los fármacos y la exposición a tóxicos ambientales potencialmente causantes de EHGNA. Por ahora no hay un tratamiento estandarizado del HGNA y tampoco existe consenso sobre cuál es el más adecuado para cada paciente y el momento de comenzar. Sin embargo, la variedad de pautas terapéuticas y modos de actuación no son opciones excluyentes. En primer lugar debe evitarse el consumo de alcohol, así como los tratamientos con fármacos potencialmente hepatotóxicos.

El tratamiento de la obesidad ha demostrado ser eficaz en la EHGNA tanto en adolescentes como en adultos. Es importante conseguir una pérdida de peso, ya que se ha comprobado que esta medida mejora la RI y la cifra de transaminasas. La pérdida de peso debe ser progresiva, mediante ejercicio físico y una dieta equilibrada, con el objetivo de lograr un descenso del 10% en los primeros 6 meses y a un ritmo máximo de 0,5-1 kg por semana.

Más recientemente, se han ensayado fármacos para reducir peso, como el orlistat y la sibutramina, y se ha observado una mejoría de las pruebas de función hepática y los signos ecográficos de esteatosis

Existen estudios⁹⁶⁻⁹⁷ con resultados contradictorios en pacientes con EHGNA, donde no se ha observado pérdida de peso, ni mejoría de los valores de transaminasas ni de la histopatología en pacientes con sobrepeso, en comparación con la ingestión de dieta hipocalórica y suplementos de vitamina E. Debido a que el orlistat produce un síndrome de malabsorción intestinal se recomienda la administración suplementaria de vitaminas.¹⁶

Para el tratamiento de la diabetes en la EHGNA, los fármacos más beneficiosos son los que mejoran la RI. Entre éstos se encuentran las biguanidas (en particular la metformina) y las tiazolidindionas. Varios estudios piloto¹³⁶ en los que se ha utilizado metformina a la dosis de 1-1,5 g/día durante 4-12 meses han comunicado una disminución de la cifra de transaminasas, y en uno de ellos se observó, además, una mejoría de los cambios histológicos al repetir la biopsia al final del estudio.

Los niveles de transaminasas y el daño histológico se reducen en los pacientes con EHGNA tratados con metformina. En un metanálisis, se demostró que la metformina produce una cierta mejoría de la EHGNA y la EHNA; según la mayoría de estudios, la metformina da lugar a una pérdida significativa en la RI y a una reducción de peso en los pacientes con EHGNA⁴⁰ Sin

embargo, en el momento actual las guías publicadas sobre EHGNA por la AASLD no recomiendan su uso.

En una revisión sistemática¹³⁷ sobre el valor de los sensibilizadores de insulina en pacientes con EHGNA, se demostró que la pioglitazona mejora todos los parámetros de la histología hepática; sin embargo, después de la interrupción del tratamiento los niveles de transaminasas pueden volver a los valores basales.

La utilización de estatinas en pacientes con alteraciones hepáticas debe hacerse con precaución por su posible hepatotoxicidad. Tienen efectos pleiotrópicos por sus propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antioxidantes, así como en la disfunción endotelial y en la biodisponibilidad del óxido nítrico. Sus efectos adversos más importantes son la hepatotoxicidad y la miopatía, que dependen de un mecanismo idiosincrático. En la mayoría de los pacientes con EHGNA existen varios componentes del SM, siendo la enfermedad cardiovascular la primera causa de muerte, y razón por la que está indicado el tratamiento con estatinas. Sus efectos terapéuticos incluyen una disminución de las transaminasas y de la esteatosis, determinada por ecografía, así como mejoría histológica de la inflamación hepática¹⁶.

El gemfibrozilo, a dosis de 600 mg/día, produjo una disminución de las transaminasas y el probucol a dosis de 500 mg/día durante 6 meses se acompañó de una normalización de la AST y ALT en el 50% de los pacientes tratados⁵⁴.

Se han ensayado diversos tratamientos^{91, 94, 95}, con un efecto antioxidante y/o hepatoprotector. Sin embargo, en la mayoría de casos se trata de estudios piloto, con pocos pacientes y algunos de ellos sin control histológico, por lo que los resultados no son concluyentes.

La cirugía bariátrica en pacientes con obesidad mórbida se acompaña de una normalización de las transaminasas, de mejoría o desaparición de la esteatosis y de mejoría de las lesiones de esteatohepatitis⁸⁶.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de la esteatosis hepática en nuestro estudio es elevada (72 %), teniendo en cuenta que el 78 % de los sujetos del estudio son obesos.
2. En nuestro estudio a pesar de tratarse de una enfermedad hepática de carácter crónico, no se ha apreciado elevación de los parámetros analíticos hepáticos, sobretudo GOT, GPT y GGT, que deberían estar aumentados en relación a la inflamación o gravedad de la enfermedad hepática. Habría que correlacionar estos datos con un diagnóstico de esteatohepatitis o fibrosis, con técnicas diagnósticas más específicas (elastografía, RMN/TAC o incluso biopsia.).
3. La gravedad de la esteatosis respecto al grado de obesidad medido a través del IMC y perímetro abdominal es estadísticamente significativa ($p=0,001$, $p=0,017$, respectivamente).
4. El 56% de los pacientes cumplen 3 o más criterios de SM, siendo estadísticamente significativa su relación con la esteatosis hepática ($p= 0,006$). Cuanto mayor número de criterios de SM, mayor grado de esteatosis.
5. El 95 % de los sujetos con hipertriglicericemia tienen esteatosis hepática en sus distintos grados ($p= 0,015$). Por otro lado, en nuestro análisis no se han encontrado resultados estadísticamente significativos entre colesterol total ($p = 0,427$), las fracciones de HDLc ($p= 0,102$) y LDLc ($p= 0,554$), con la esteatosis hepática.
6. Todos los pacientes en tratamiento con metformina tienen esteatosis hepática, aunque cerca del 30 % de ellos tienen esteatosis hepática moderada, siendo grave en los no tratados con metformina ($p= 0,002$), por lo que habría que destacar el efecto protector de ésta en los pacientes con esteatosis.

VII. RESUMEN

VII. RESUMEN

1. Introducción

Varias circunstancias motivan el creciente interés por la EHGNA: su elevada prevalencia de la enfermedad en el mundo occidental y su capacidad de progresión a formas histológicas más agresivas además de su asociación con enfermedades que incrementan el RCV.

Para ello se ha estudiado su relación con enfermedades tan prevalentes en nuestro medio como la diabetes mellitus, obesidad, y otros FRCV como son las dislipemias o la HTA. Todas ellas están englobadas en el SM, el cual ha sido definido desde hace muchos años por diferentes sociedades científicas internacionales y ha sido ampliamente estudiado. Nuestro trabajo se ha basado en los nuevos criterios diagnósticos del SM (2005): Actualización de la propuesta NCEP-ATP-III.

2. Objetivos

El objetivo principal es analizar la prevalencia de esteatosis hepática mediante ecografía abdominal en población con síndrome metabólico o varios factores de riesgo cardiovascular. Por otro lado, determinar las características epidemiológicas de dichos pacientes, incluyendo género, edad y/o varios factores de riesgo cardiovascular.

Una vez diagnosticada la esteatosis, y en base a los criterios ecográficos, estratificar el grado de esteatosis en leve, moderado o grave y su correlación con los niveles séricos de glucemia, TG, hipercolesterolemia, transaminasas, IMC, etc.

3. Material y métodos

Se presenta un estudio observacional, descriptivo y analítico, de sección transversal. Durante 12 meses se seleccionaron 100 pacientes, con 2 o más factores de riesgo cardiovascular, con nula o baja ingesta de alcohol, que acudían a consulta de Atención Primaria, en el consultorio de Casas de Haro (Cuenca). Se recogieron datos antropométricos (edad, género, peso, talla, IMC, perímetro abdominal) y clínicos (cifras de presión arterial, toma de medicamentos, antecedentes personales y familiares). Si cumplían criterios de inclusión, se les realizaba una analítica completa y ecografía abdominal (firmando un consentimiento informado), para determinar la presencia/ausencia de esteatosis hepática.

Se calcula un tamaño muestral sobre un 24% de prevalencia de SM en la población general y un 30% de prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en éstos y se selecciona por muestreo aleatorio sistemático de uno cada dos pacientes.

4. Resultados

En nuestro estudio el 56 % de los sujetos son mujeres y el 44% hombres con una edad media de 61,84 años \pm 9,5 DE, siendo el grupo de edad más frecuente entre 51 y 74 años, (correspondiendo el 32% al grupo de edad comprendida entre 51 y 64 años).

El grupo de edad más frecuente de presentación de esteatosis es entre 50-70 años, cuya distribución mayoritariamente es de grado leve y moderado en el 28% del total en ambos casos, y en un 13% del grupo de edad de < 65 años es de grado grave.

La distribución de la esteatosis por géneros es similar, siendo de grado leve y moderado en ambos géneros, aunque las mujeres tienen mayor porcentaje de esteatosis grado 3 con respecto al hombre.

El factor de riesgo obesidad está presente en el 78 % de los pacientes, de los cuales el 82 % tienen esteatosis en sus distintos grados, siendo estadísticamente significativo ($p = 0,014$).

La distribución de esteatosis en pacientes con perímetro abdominal >100 cm es estadísticamente significativa ($p = 0,017$) en relación a los pacientes con perímetro abdominal < 100 cm. El 65 % del total de pacientes con perímetro abdominal elevado presentan esteatosis en sus distintos grados.

La obesidad medida a través de IMC también es estadísticamente significativa ($p = 0,001$) en su relación con la esteatosis hepática. Destaca que a mayor grado de obesidad aumenta la severidad de la esteatosis.

La DM está presente en el 62 % de los sujetos. El 55% de los pacientes tienen glucemias ≤ 110 mg/dl. (media 115,3 mg/dl). Los pacientes con glucemias basales < 100 mg/dl (figura 41), presentan menor prevalencia de esteatosis hepática. En nuestro estudio 17 sujetos con glucemia basal < 100 mg/dl no tienen esteatosis, mientras que los diabéticos, 12 de ellos presentan esteatosis grave, siendo estadísticamente significativa ($p = 0,002$). Lo mismo sucede con valores de HbA1c $< 6,5$ (figura 42), los sujetos tienen menos esteatosis hepática que aquellos con HbA1c $> 6,5$ ($p = 0,004$).

La metformina es el antidiabético que más toma el 29% de los diabéticos, y las incretinas el 10% (Tabla X). Todos pacientes en tratamiento con metformina (figura 45) tienen esteatosis hepática, aunque cerca del 30 % de los sujetos tienen esteatosis hepática moderada, siendo grave en los no tratados con metformina ($p = 0,002$), por lo que habría que destacar el efecto protector de la metformina en los pacientes con esteatosis.

Respecto a la HTA, el 59 % de los pacientes son hipertensos y están tratados con fármacos en orden de frecuencia: IECAS/ARA 2, diuréticos y calcioantagonistas. El 78% de los pacientes tienen cifras de PAS \leq 140 mmHg y el 91 % PAD \leq 90 mmHg (media sistólica 135,68 +/- 14,87, media diastólica 78,29+/-10,92). Los sujetos hipertensos tienen más prevalencia de esteatosis hepática en sus diferentes grados. Por el contrario, 15 de los pacientes no hipertensos no tienen esteatosis, mientras que de los hipertensos sólo 8 no tendrán esteatosis hepática ($p = 0,027$). No se ha observado relación estadísticamente significativa entre los fármacos antihipertensivos y la esteatosis hepática.

El 73 % de los pacientes del estudio tienen hipercolesterolemia pura. El 41% tiene colesterol total > 200 mg/dl, LDLc > 130 mg/dl el 33% y HDLc < 45 mg/dl el 27 %. En nuestro análisis no hemos encontrado resultados estadísticamente significativos entre colesterol total ($p = 0,427$), las fracciones de HDLc ($p = 0,102$) y LDLc ($p = 0,554$), con la esteatosis hepática.

La hipertrigliceridemia está presente en el 24 % de los pacientes. El 33 % de los sujetos con cifras TG normales no tienen esteatosis, y solo el 5% con triglicéridos > 150 mg/dl no tienen esteatosis. El 95 % de los sujetos con hipertrigliceridemia tienen esteatosis hepática en sus distintos grados ($p = 0,015$).

En relación a los resultados obtenidos de los parámetros del perfil hepático destaca que GOT está dentro de los parámetros normales en el 85 % de los pacientes, seguida por GPT normal en el 66% y GGT en el 58% del total.

Por último al calcular el riesgo cardiovascular de los pacientes según la tabla *score*, que calcula el riesgo de mortalidad cardiovascular en 10 años, los resultados obtenidos son que el 64% de ellos tienen riesgo bajo y un 31 % riesgo intermedio.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Barba JR. Esteatosis hepática, esteatohepatitis y marcadores de lesión hepática. *Rev. Mex. Patol. Clin.* 2008; 55:216-232.
2. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos Nutrition and Liver Study. *Hepatology.* 2005; 42:44-52.
3. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti M, De Martin C, et al. , and the Dionysos Study Group. Prevalence of chronic liver disease in the general population of Northern Italy: The Dionysos Study. *Hepatology.* 1994;20:1442-9.
4. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med.* 2000; 32:112-7.
5. Parés A, Tresserras R, Núñez I, Cerralbo M, Plana P, Pujol FJ, et al. Prevalencia y factores asociados a la presencia de esteatosis hepática en varones adultos aparentemente sanos. *Med Clin (Barc).* 2000; 114:561-5.
6. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: A review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol.* 2007; 47:239-44.
7. Solis JA. Indicaciones actuales de la biopsia hepática. *Rev Esp Enferm.Dig.* 2006; 98:132-9.
8. Marín E, Segura JM. Utilidad de la ultrasonografía en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas difusas. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011; 103:227-31.
9. García C. Enfermedad hepática grasa no alcohólica. En: Montoro MA, García JC, editores. *Gastroenterología y hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica.* Madrid. Jarpuyo editores. 2012; 56:815-24.
10. Ludwig J, Viggiano TR, Mc Guill DB, Ott BGJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc.* 1980; 55:434-8.
11. Ricote G, García C. Estado actual de la esteatohepatitis no alcohólica. *Med Clin (Barc).* 2003; 121:102-8.
12. Wanless I, Lentz J. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology.* 1990; 12:1106-10.
13. Pan J, Fallon M. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2014; 6:274-83.
14. Terán A, Crespo J. Cribado de la enfermedad hepática por depósito de grasa: cómo y a quién. *Gastroenterol Hepatol.* 2011; 34:278-88.

15. Carrillo R, Muciño J. Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica. *Conceptos Actuales*. 2011; 54:29-45.
16. Martín V, González R, Mendoza J, García L, Moreno R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013; 105:409-20.
17. Buqué X, Aspichueta P, Ochoa B. Fundamento molecular de la esteatosis hepática asociada a la obesidad. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008; 100:565-78.
18. Contreras E, Santiago-Garcia J. Obesidad, síndrome metabólico y su impacto en las enfermedades cardiovasculares. *Rev biomédica*. 2011; 22:103-15.
19. Carter-Kent C, Nizar N, Zein MD, Ariel E, Feldstein MD. Cytokines in the Pathogenesis of Fatty Liver and Disease Progression to Steatohepatitis: Implications for Treatment. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1036-42.
20. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson L.A, Belt P, Neuschwander-Tetri BA. NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011; 53:810-20.
21. Brunt EM, Janney CG, Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94:2467-74.
22. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:15539-48.
23. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010; 52: 913-24.
24. <http://www.gastroenterologosecuador.com/patologias/higado.htm>.
25. Aleixandre A, Miguel M. Síndrome metabólico. *Endocrinología y nutrición*. 2007; 54:473-8.
26. Zimmet P, Alberti G, Serrano M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58:1371-6.
27. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595-607.
28. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 1999.
29. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999; 16:442-3.

30. American College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance Syndrome: American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract.* 2003; 9: 236-52.
31. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2005. Disponible en: www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_síndrome_definition.pdf.
32. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States 2003-2012. *JAMA.* 2015; 313:1973-4.
33. L'Italien G, Ford I, Norrie J, LaPuerta P, Ehreth J, Jackson J, et al. The cardiovascular event reduction tool (CERT). A simplified cardiac risk prediction model developed from the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Am J Cardiol.* 2000; 85:720-4.
34. Timpson N, Lawlor D, Harbord R, Gaunt T, Day I, Palmer L, et al. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study. *Lancet.* 2005; 366:1954-9.
35. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB, Williams K, Haffner SM, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring studies. *Diabetes.* 2003; 52:2160-7.
36. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casanovas JA, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58:797-806.
37. Alegría E, Castellano JM, Alegría A. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 6:752-64.
38. Martínez BE, Rodríguez M.C, Martínez JA. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y metabolismo tisular. *Endocrinología y Nutrición.* 2003; 50:324-33.
39. Laclaustra M, Bergua C, Calleja IP, Casanovas JA. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2005; 5:3-10.
40. De Fronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991; 14:173-94.
41. Rask C, Ronald C. Tissue-specific insulin signaling, metabolic síndrome and cardiovascular disease. *Arterioscler Tromb Vasc Biol.* 2012; 32:2052-9.
42. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol cell Biol.* 2008; 9:367-77.
43. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Kaski JC. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica: la utilidad de la proteína C reactiva en la identificación de la placa "vulnerable" y del paciente "vulnerable". *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57:375-8.
44. Millán J, Botet J.P, Pintó X. Dislipemia aterogénica: una llamada de atención sobre su papel residual. *Clínica e investigación en aterosclerosis.* 2010; 22:162-6.

45. Karelis AD, Faraj B, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolic healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:4145-50.
46. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Interheart Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27.000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet.* 2005; 366:1640-9.
47. Hanley A, Ken W, Stern M, Haffner S. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2002; 25:1177-84.
48. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modelling. *Diabetes Care.* 2004; 27:1487-95.
49. Rubio M.A, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes.* 2007; 5:135-75.
50. García G, Torres J. Manual de ecografía clínica. Hígado: SEMI; 2012. p 51-61.
51. Díaz N, Acuña A. Principios físicos de la ecografía. *Semergen.* 2003; 29:75-97.
52. Martín A, Castellano G. Seguimiento ecográfico de los pacientes con hepatopatía crónica. *Rev Esp Ecografía Dig.* 2006; 8:1-10.
53. Ruales F, Barbano J, Gómez E. Infiltración grasa hepática difusa y su correlación con el índice de masa corporal, los triglicéridos y las transaminasas. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2012; 42:278-84.
54. Caballería L, Torán P, Auladell A, Pera G. Esteatosis hepática no alcohólica. Puesta al día. *Aten Primaria.* 2008; 40:419-24.
55. Vargas V. Nuevos métodos diagnósticos de NASH. *GH continuada.* 2010; 9:217-22.
56. Carrión J.A. Utilidad del Fibroscan® para evaluar la fibrosis hepática. *Gastroenterología y Hepatología.* 2009; 32:415-23.
57. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Burgianesi E, George J, Farrel G, et al. The NAFLD fibrosis score. A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007; 45:846-854.
58. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic Review: The Diagnosis and Staging of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33:525-540.
59. Aykut UE, Akyuz U, Yesil A, Eren F, Gerin F, Ergelen R, et al. A comparison of FibroMeter™ NAFLD Score, NAFLD fibrosis score, and transient elastography as noninvasive diagnostic tools for hepatic fibrosis in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2014; 49:1343-8.

60. Martínez ML. Principios de la metabolómica. *Gasastroenterol Hepatolog*. 2012; 35(Espec Congr 1):119-25.
61. Puri P, Wiest MM, Cheung O, Mirshahi F, Sargeant C, Min H, et al. The plasma lipidomic signature of no alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2009; 50:1827-38.
62. Bell LN, Theodorakis JL, Vuppalanchi R, Saxena R, Bemis KG, Wang M, et al. Serum proteomics and biomarker discovery across the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010; 51:111-20.
63. Caballería J, Barr J, Domínguez-Díez A, Martín-Duced A, Lo Iacono O, Le Marchand-Brustel Y, et al. Perfiles metabólicos como método de diagnóstico no invasivo de la esteatohepatitis no alcohólica. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 33 (especial Congreso 1):123.
64. Villarejo M, Prieto C, Martín L. Evaluación de la fibrosis en la esteatosis hepática no alcohólica con fibroscan. *Medicina Gen y Fam*. 2015; 4:25-9.
65. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002; 123:745-50.
66. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94:3010-4.
67. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; 22:1714-9.
68. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990; 11:74-80.
69. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999; 30:1356-62.
70. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001; 121:91-100.
71. Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, Furutani M, Hirohama A, Kakisaka Y, et al. Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2003; 38:32-8.
72. Ramesh S, Sanyal AJ. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2005; 42: S2-S12.
73. Álvarez A. Las tablas de riesgo cardiovascular. Una revisión crítica. *MEDIFAM*. 2001; 11:122-39.
74. Nseir W, Hellou E, Assy N. Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:9338-44.

75. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003; 37:909-16.
76. Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, Lopes C, Moura MC, Camilo MC. How different is the dietary pattern in inonalcoholic steatohepatitis patients? *Clin Nutr*. 2006; 25:816-23.
77. Farrell G, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrosis. *Hepatology*. 2006; 43:99-112.
78. Suzuki A, Lindor K, St Saver J, Lyump J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2005; 43:1060-6.
79. Lee S, Bacha F, Hannon T, Kuk JL, Boesch C, Arslanian S. Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescents boys: a randomized, controlled trial. *Diabetes*. 2012; 61: 2787-95.
80. De Piano A, De Mello MT, Sanches P de L, Da Silva PL, Campos RM, Carnier J, et al. Long-term effects of aerobic plus resistance training on the adipokines and neuropeptides in nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents. *Eu J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 24:1313-24.
81. Firneisz G. Nonalcoholic fatty liver disease and Type 2 Diabetes Mellitus. The liver disease of our age. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:9072-89.
82. Scott R, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: An update. *World J Gastroenterol*. 2008; 14:185-92.
83. Chalasani N, Youossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. 2012; 55:2005-23.
84. Di Minno MN, Russolillo A, Lupoli R, Ambrosino P, Di Minno A, Tarantino G. Omega- 3 fatty acids for the treatment an management of non alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int*. 2012; 32:701-11.
85. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Efect of bariatric surgery on no alcoholic fatty liver disease systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastro and Hepatol*. 2008; 6:1396-402.
86. Chávez-Tapia N, Téllez-Avila FI, Barrientose-Gutiérrez T, Méndez-Sánchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non acoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database of Systematic reviews*. 2010; 20.art No: CD007340. DOI: 10: 1002/14641858.
87. Ahmed M. Non alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol*. 2015; 17:1450-9.

88. Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Oriishi T, Sata M. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors Improves Insulin Resistance and Steatosis in a Refractory Nonalcoholic fatty liver disease patient: a case report. *Case Rep Gastroenterol*. 2012; 6:538-44.
89. Yilmaz Y, Yonal O, Deyneli O, Celikel CA, Kalayci C, Duman DG. Effects of sitagliptin in diabetic patients with non alcoholic steatohepatitis. *Acta Gastroenterolog Belg*. 2012; 75:240-4.
90. Iwasaki T, Yoneda M, Inamori M, Shirakawa J, Higurashi T, Maeda S et al. Sitagliptina as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 Diabetes Mellitus. *Hepatogastroenterology*. 2011; 58:2103-5.
91. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores JL, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcoholic induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*. 1996; 23:1464-7.
92. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Luire Y, Santo M, et al. A double blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:639-44.
93. Harrison SA, Brunt EM, Fecht W, Neuschwander BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized prospective trial. *Hepatology*. 2009; 49:80-6.
94. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldesstein AE, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2011; 54:1610-9.
95. Van Wagner LB, Koppe SW, Brunt EM, Gottstein J, Gardikiotes K, Green RM, et al. Pentoxifylline for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol*. 2013; 10:277-86.
96. Nseir W, Mahamid M. Statins in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: update review. *Curr Atheroscl Rep*. 2013; 15:305.
97. Athyros VG, Mikhailidis DP, Digangelos TP, Giouleme OI, Liberopoulos EN, Karagiannis A, et al. Effect of multifactorial treatment of non alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomized study. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22:873-83.
98. Mato JM, Martínez-Chantar L. El lugar en terapéutica de S-adenosilmetionina y el hígado. *GH Continuada*. 2005; 4:279-82.
99. <http://reunificaciondecastilla.blogspot.com.es/2012/04/lapoblaciondelaprovinciade-cuenca.html>.
100. Smits M, Ioannou G, Boyko E et al. Non-alcoholic fatty liver disease an independent manifestation of the metabolic syndrome: results of a US national survey in the ethnic groups. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28:664-70.
101. Bambha K, Belt P, Abraham M, Wilson LA, Pabst M, Ferrell L, et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012; 55:769-80.

102. Solís-Herruzo JA, Solís-Muñoz P. Factores genéticos en la enfermedad grasa del hígado no alcohólica. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008; 100:195-201.
103. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Non alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999; 116:1413-9.
104. Charatcharoenwithaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2007; 11:37-54.
105. Córdova VH, Correa A, Artigas JL, De la Torre MC, Vargas M. Hígado graso no alcohólico: su diagnóstico en la actualidad. Tercera parte. *Med Int Mex.* 2009; 25:217-28.
106. Sorbi D, Boynton J, Lindor K. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potencial value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis for alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:1018-22.
107. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher R, Luketic VA. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology.* 2003; 37:1286-92.
108. Lédíngheñ V, Ratzíu V, Causse X, Le Bail B, Capron D, Renou C, et al. Diagnosis and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases. A Prospectiv multicenter study. *Journal of Hepatology.* 2006; 45:592-9.
109. Gaido JK, Hillner BE, Sanyal AJ. A decision analysis study of the value of a liver biopsy in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2008; 28:650-8.
110. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut.* 2007; 56:968-73.
111. Fukuzawa Y, Ohashi T, Matsumati E. Efficacy of noninvasive hepatic fibrosis quantification by liver elasticity measurement in nonalcoholic steatohepatitis (NASH)-comparison of ultrasonic transient elastography and histopathological diagnosis. *Gastroenterology.* 2006; 130: A-79.
112. Kelleger TB, MacFarlane C, de Ledinghen V. Risk factors and hepatic elastography (fibroscan) in the prediction of hepatic fibrosis in NASH. *Gastroenterology.* 2006; 130:A768.
113. Munteanu M, Ngo Y, De Torres M. Three-dimensional and metabolic variability of fibroscan (transient elastography) measures in healthy volunteers. *Gastroenterology.* 2006; 130: A-768.
114. Castera L, Forns X, Alberti A. Non invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008; 48:835-47.

115. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis.* 2008; 40:371-8.
116. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, von Volkmann HL. Metformin in patients with non alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44:853-60.
117. Targher G, Bertolini L, Rodella S. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007; 30:2119-21.
118. Liu H, Lu HY. Non alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:8407-15.
119. Verdelho M, Cortez-pinto H. Non alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:12956-80.
120. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new Joint National Committee guidelines. *Arch Intern Med.* 2004; 164:2126-34.
121. Yokahama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2004; 40:1222-5.
122. Hirata T, Tomita K, Kawai T, Yokoyama H, Shimada A, Kikuchi M, et al. Effect of Telmisartan or Losartan for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: fatty liver protection trial by Telmisartan or Losartan Study (Fantasy). *Int J Endocrinology.* 2013; 2013:587140.
123. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension.* 2004; 43:993-1002.
124. Cordero A, Moreno J, Alegría E. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 5:38-45.
125. Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, et al. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipemia. *Metabolism.* 2008; 57:1711-8.
126. Brea A, Mosquera D, Mostaza JM, Aranda JL, Argimón J, Sanclemente C. et al. Hipertrigliceridemia, esteatosis hepática y riesgo cardiovascular. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.* 2011; 23:72-7.
127. Liu J, Han L, Zhu L, Yoco Y. Free fatty acids not triglycerides, are associated with non alcoholic liver injury progression in high fat diet induced obese rats. *Hepatology.* 2007; 45:1343-6.

128. Yamaguchi K, Yang L, McCall S, Huang J, Yu X, Pandey SK, et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2007; 45:1366-74.
129. Ampuero J, Romero-Gómez M. Influencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en la enfermedad cardiovascular. *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 35:585-93.
130. Mohammadi A, Habibpour H, Ghasemi-Rad M. Evaluation of carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation in middle-aged patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7:661-5.
131. Wong V, Wong G, Yip GW, Lo AO, Limquiaco J, Chue WC, et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2011; 60:1721-7.
132. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Meigs JB, Sahani DV, et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham heart study. *Hepatology*. 2010; 51:1979-87.
133. Stranges S, Dorn JM, Muti P, Freudenheim JL, Farinero E, Russell M, et al. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study. *Hepatology*. 2004; 39:754-763.
134. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*. 2004; 39: 179-87.
135. Hernández A, Riera C, Solá E, Oliver MJ, Martínez ML, Morillas C, et al. Prevalencia del síndrome metabólico entre pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Clin*. 2003; 121:204-8.
136. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29:172-182.
137. Shyangdan D, Clar C, Ghouri N, Henderson R, Gurung T, Preiss D, et al. Insulin sensitizers in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2011; 15:1-110.

IX. ANEXOS

IX. ANEXOS

ANEXO 1. Estudio de esteatosis hepática y síndrome metabólico

Hoja de recogida de datos

FECHA:		Nº PACIENTE:	
NOMBRE:			
APELLIDOS:			
TELÉFONO/S	FIJO:	MÓVIL:	
F. NACIMIENTO:	EDAD:	GÉNERO:	
MÉDICO:			

ANTECEDENTES PERSONALES

FACTORES DE RIESGO

OBESIDAD	SI (1) NO (0)	DISLIPEMIA	SI (1) NO (0)
DIABETES TIPO 2	SI (1) NO (0)	* Hipercolesterolemia	SI (1) NO (0)
HIPERTENSIÓN ESENCIAL	SI (1) NO (0)	* Hipertrigliceridemia	SI (1) NO (0)

ALCOHOL SI (1) NO (0)

Gramos:

TABAQUISMO SI (1) NO (0)

nº cigarrillos 0-10

10-20

> 20

ANTECEDENTES FAMILIARES: CÁNCER SI (1) NO (0), DM SI (1) NO (0), IAM SI (1) NO (0), ACV SI (1) NO (0)

MEDICACIÓN:

ANTIDIABÉTICOS ORALES SI (1) NO (0)

*METFORMINA SI (1) NO (0)

*SULFONILUREAS	SI (1) NO (0)
*GLINIDAS	SI (1) NO (0)
*INCRETINAS	SI (1) NO (0)
*INSULINA	SI (1) NO (0)
ANTIHIPERTENSIVOS	SI (1) NO (0)
*CALCIOANTAGONISTAS	SI (1) NO (0)
*DIURETICOS	SI (1) NO (0)
*IECAS/ARA 2	SI (1) NO (0)
*BBLOQUEANTES	SI (1) NO (0)
*OTROS	
HIPOLIPEMIANTES	SI (1) NO (0)
*ESTATINAS	SI (1) NO (0)
*FIBRATOS	SI (1) NO (0)
*OTROS	
OTROS MEDICAMENTOS:	

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso (kg): Talla (cm): IM C(Kg/m²):

PAS (mmHg): PAD (mmHg):

Perímetro abdominal: cm

CUMPLE CRITERIOS DE INCLUSIÓN SI • NO•

• ¿Cuál es la causa excluyente?

• **Petición ANALÍTICA**

PARÁMETROS ANALÍTICOS

BIOQUÍMICA

Colesterol total:

HDLc:

LDLc:

Triglicéridos:

HEMOGRAMA

Hematocrito:

Leucocitos:

Plaquetas:

Glucosa:

HbA1c:

GOT:

GPT:

GGT:

LDH:

Fosfatasa Alcalina:

Bilirrubina Total

Acido úrico:

Urea :

creatinina

Proteínas totales:

Albúmina:

Ferritina:.

Hierro:

% saturación:

TSH:

PCR:

Serología VHB:

Serología VHC:

COAGULACIÓN

ORINA

Indice albúmina/creatinina:

RESULTADO ECOGRAFÍA ABDOMINAL:

ANEXO 2. Consentimiento informado.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

La esteatosis hepática o también conocida como hígado graso es una enfermedad que habitualmente se presenta en pacientes sin referir sintomatología, por lo que para diagnosticarla se necesitan realizar varias pruebas hasta llevar a un diagnóstico acertado. Entre ellas, una analítica sanguínea y si se considera oportuno, una ecografía abdominal como pruebas principales.

Los pacientes además deben de tener algún factor de riesgo asociado, como diabetes, obesidad y /o dislipemia o aumento de colesterol o triglicéridos.

Le ofrecemos la posibilidad de colaborar voluntariamente en un trabajo de investigación que nos permitirá estudiar la asociación de los factores de riesgo anteriormente comentados con la presencia de hígado graso.

ECOGRAFÍA ABDOMINAL

Las pruebas clínicas y analítica efectuadas han mostrado que ustedes candidato a la realización de ecografía abdominal.

La ecografía abdominal es una técnica inocua, no emite radiaciones ionizantes y sólo se precisa para su realización que usted acuda en ayunas de 6 horas y con vejiga llena (con deseo miccional).

El estudio se realizará en el consultorio de Casas de Haro (Cuenca), que pertenece a la Gerencia de Atención Integrada de Villarrobledo. Tomar parte en este estudio es totalmente voluntario y usted puede negarse a participar sin necesidad de dar ninguna explicación, y sin que ello repercuta en sus atenciones y tratamientos posteriores. En ningún momento se efectuarán pruebas de tipo genético o dirigidas en cualquier otro sentido que no sea el de los objetivos del estudio.

En todos los casos, se mantendrá estrictamente el carácter confidencial de sus datos, y el acceso a los mismos estará reservado únicamente a su médico y a los miembros del equipo investigador. Los resultados de este estudio podrán ser utilizados para publicación en revistas médicas o científicas, sin embargo los pacientes no se identificarán por su nombre. Para cualquier aclaración, antes o durante el estudio, puede usted ponerse en contacto con su Médico de Familia, D^a Alicia Sahuquillo Martínez.

Si acepta participar en el estudio le rogamos firme el formulario de consentimiento cuya copia le ha sido entregada.

En _____, a ____ de _____ de ____ ..

Firma del Paciente

Fdo.

ANEXO 3. Consentimiento informado oral ante testigos

Yo, _____ (nombre y apellidos) declaro bajo mi responsabilidad que:

_____ (nombre del participante en el estudio).

Ha recibido la hoja de información sobre el estudio Esteatosis Hepática y Síndrome Metabólico realizado en Atención Primaria, en el cuál se me hará, entre otras pruebas clínicas, una extracción sanguínea y una ecografía abdominal.

- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Ha sido informado por: _____ (nombre del investigador).
- Comprende que su participación es voluntaria.
- Comprende que puede retirarse del estudio:
 - ✓ Cuando quiera
 - ✓ Sin tener que dar explicaciones
 - ✓ Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

Firma del testigo:

Fecha: ____/____/____

Día Mes Año

Firma del investigador:

Fecha: ____/____/____

Día Mes Año

ANEXO 4 .Tabla score

Tabla SCORE de riesgo a los 10 años de enfermedad cardiovascular mortal en las regiones de Europa de bajo riesgo por sexo, edad, presión arterial sistólica (PAS), colesterol total y tabaquismo.

Presión arterial sistólica (mmHg)		Colesterol total en mg/dl (mmol/l)										EDAD										
		MUJERES											HOMBRES									
		No fumadoras					Fumadoras						No fumadores					Fumadores				
180	4	5	6	6	7	9	9	11	12	14	65 años	8	9	10	12	14	15	17	20	23	25	
160	3	3	4	4	6	6	6	7	8	10		9	6	7	8	10	10	12	14	16	19	
140	2	2	2	3	3	4	4	5	6	7		4	4	5	6	7	7	8	9	11	13	
120	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4		2	3	3	4	5	5	5	6	8	9	
180	3	3	3	3	3	5	5	6	7	8	60 años	5	6	7	8	9	10	11	13	15	18	
160	2	2	2	2	3	3	4	4	5	6		3	4	5	5	6	7	8	9	11	13	
140	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4		2	3	3	4	4	5	5	6	7	9	
120	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3		2	2	2	3	3	3	4	4	5	6	
180	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4	55 años	3	4	4	5	6	6	7	8	10	12	
160	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3		2	2	3	3	4	4	5	8	7	8	
140	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2		1	2	2	2	3	3	3	4	5	6	
120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	
180	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	50 años	2	2	3	3	4	4	4	5	6	7	
160	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	2	2	2	2	3	3	4	5	
140	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1		1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	
120	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	
180	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40 años	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	
160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	
120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
mg/dl	154	193	232	270	309	154	193	232	270	309		154	193	232	270	309	154	193	232	270	309	
mmol/l	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	

* Reproducido de la versión original de *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. Versión resumida (European Heart Journal 2007;28:2375-414) y texto completo [(European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007;14[suppl 2]:S1-S113),(Rev Esp Cardiol. 2008;61[1]:e1-e49)]. Reproducido con el permiso de la European Society of Cardiology. © 2007 ESC.